

明細書

含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体

技術分野

本発明は含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体に関する。

5 背景技術

哺乳動物を始めとする生物において、生理学的に活性な内因性因子であるヒスタミンは、神経伝達物質として機能し、広範囲にわたる薬理活性を有することが知られている（例えば、ライフ・サイエンス（Life Science）、17巻、503頁（1975年）参照）。

- 10 免疫組織化学的研究により後視床下部の結節乳頭核にヒスタミン作動性（産生）細胞体が存在し、また、ヒスタミン作動性神経繊維が脳内の非常に広い範囲に投射していることが明らかとなっており、ヒスタミンの多様な薬理作用を裏付けている（例えば、ジャーナル・オブ・コンプリヘンシブ・ニューロロジー（Journal of Comprehensive Neurology）、273巻、283頁参照）。

- 15 後視床下部の結節乳頭核におけるヒスタミン作動性神経の存在は、脳機能において、ヒスタミンが特に視床下部の機能（睡眠、覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など）に関連する生理機能の制御に重要な役割を果たしていることを示唆している（例えば、プログレス・イン・ニューロバイオロジー（Progress in Neurobiology）、63巻、637頁（2001年）参照）。

- 20 覚醒状態の維持に関連する脳の領域（例えば大脳皮質）にヒスタミン作動性神経繊維が投射していることは、覚醒状態又は覚醒—睡眠のサイクルを調節する際にヒスタミンが果たす役割を示唆する。また、海馬又は扁桃様複合体のような多くの辺縁構造にヒスタミン作動性神経繊維が投射していることは、自律神経の調節、情緒や動機づけられた行動の制御、及び学習・記憶過程におけるヒスタミン
- 25 の役割を示唆する。

ヒスタミンは、産生細胞より放出されると、細胞膜表面上又は標的細胞内の受容体と称される特定の高分子と作用することによりその薬理作用を発揮し、種々の身体機能の調節を行う。これまでに4種のヒスタミン受容体が見出されており、特に、ヒスタミンの中樞及び末梢の神経機能に関与する受容体として、ヒスタミ

ンH₃受容体の存在が種々の薬理学・生理学的研究により示されてきた（例えば、
トレンズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス（Trends in Pharmacological
Science）、8巻、24頁（1986年）参照）。また、近年、ヒト及び齧歯類
ヒスタミンH₃受容体遺伝子が同定され、その存在が明らかとされた（例えば、
5 モレキュラー・ファーマコロジー（Molecular Pharmacology）、55巻、11
01頁（1999年）参照）。

ヒスタミンH₃受容体は、中枢又は末梢神経細胞のシナプス前膜に存在して自
己受容体として機能し、ヒスタミンの放出だけでなく、他の神経伝達物質の放出
をも制御する。すなわち、ヒスタミンH₃受容体アゴニスト（作動薬）、アンタ
10 ゴニスト（拮抗薬）又はインバースアゴニスト（逆作動薬）は、神経終末からの
ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン、ドーパミンなど
の遊離を調節する。上記神経伝達物質の放出は、（R）-（ α ）-メチルヒスタ
ミンのようなヒスタミンH₃受容体アゴニストにより抑制され、また、チオペラ
ミド（Thiopramide）のようなヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はイン
15 バースアゴニストにより促進される（例えば、トレンズ・イン・ファーマコロジ
カルサイエンス（Trends in Pharmacological Science）、19巻、177頁
（1998年）参照）。

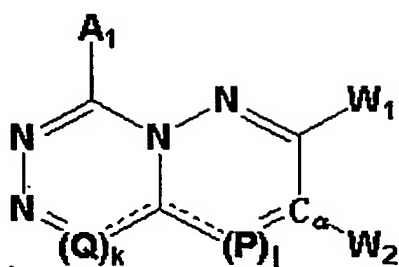
発明の開示

そこで、本発明は、ヒスタミンH₃受容体拮抗作用（ヒスタミンがヒスタミン
20 H₃受容体に結合することを阻害する作用）又は逆作動作用（ヒスタミンH₃受
容体が有する恒常的活性を抑制する作用）を有する新規物質、すなわち生体内で
ヒスタミンH₃受容体アゴニスト又はアンタゴニストとして作用する新規物質を
提供することを目的とする。

本発明者らは、特定の含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体がヒスタミンH₃受容体
25 アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用することを見出し、本発明
を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記（1）～（20）記載
の化合物又は塩を提供する。

（1）式（I）



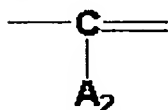
(I)

[式中、 A_1 は、水素原子、置換基群 α より選択される基を1若しくは2有していてもよい置換基群 β より選択される基、又は置換基群 γ より選択される基を1若しくは2有していてもよいフェニル基若しくはヘテロアリール基を示し、 j 及び k は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 j が0である場合には、式(I)中の式(I I I-1)



は、二重結合を示し、 j が1である場合には、前記式(I I I-1)

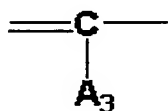
は、



で表される基(A_2 は前記 A_1 と同じ基を意味する)を示し、 k が0である場合には、式(I)中の式(I I I-2)



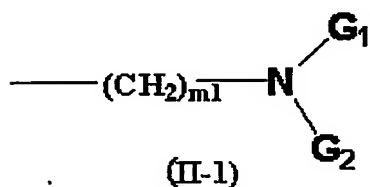
は、二重結合を示し、 k が1である場合には、前記式(I I I-2)は、



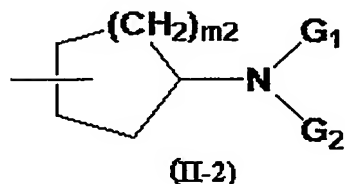
で表される基(A_3 は前記 A_1 と同じ基を意味する)を示し、 W_1 及び W_2 は、 W_1 及び W_2 の一方が A_4 であり、かつ、他方が $E-O-W$ であるか、或いは、 j が1である場合には、 W_1 が $E-O-W$ であり、かつ、 $A_2-C=C-W_2$ が一緒になってベンゼン環又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって1乃至3有するヘテロアリール環を形成してもよく(該ベンゼン環及びヘテロアリール環は、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アルカノイ

ルアミノ基で置換されていてもよい)、Eは、置換基群δからなる群より選択される基を1乃至3有していてもよいフェニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1若しくは2以上、好ましくは1乃至3有する5員又は6員の式単環芳香族複素環基を示すか、

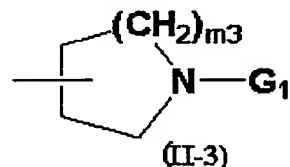
- 5 或いは、該単環式芳香族複素環基とアリール基とが一緒になって形成する縮合環式芳香族複素環基を示し、Wは、式 (I I - 1)



式 (I I - 2)



- 10 又は式 (I I - 3)



(式中、G₁及びG₂は、同一又は異なって、低級アルキル基 (該低級アルキル基はさらにハロゲン原子で置換されていてもよい) 又はシクロアルキル基を示すか、或いは、G₁、G₂及び該G₁、G₂に互いに隣接する窒素原子とが一緒になつて形成する5乃至8員の脂肪族ヘテロ環 (該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子を環内に1又は2有していてもよい) 又はビシクロ環を示す) で表される基を示し、m₁は2乃至4の整数を示し、m₂及びm₃は1乃至3の整数を示し、式 (I I - 1) 中の (CH₂)_{m₁}は更に炭素数1乃至3の低級アルキル基で置換されていてもよい] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 20

置換基群 α : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級シクロアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、

置換基群 β : アミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、カルバモイル基、モノー又はジ低級アルキルカルバモイル基

置換基群 γ : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ基、アルキルアミノスルホニル基又はアリールアミノスルホニル基

置換基群 δ : ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基

5 (2) A_1 が水素原子、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、カルバモイル基、モノー若しくはジ低級アルキルカルバモイル基であり、 A_2 、 A_3 及び A_4 がそれぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10 (3) W_1 及び W_2 の一方が A_4 であり、かつ、他方が、 $E-O-W$ であるか、或いは、 j が 1 である場合には、 W_1 が $E-O-W$ であり、かつ、 $A_2-C=C-W_2$ が一緒になって形成するベンゼン環又は窒素原子を環内に 1 若しくは 2 有するヘテロアリアル環である (1) 又は (2) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

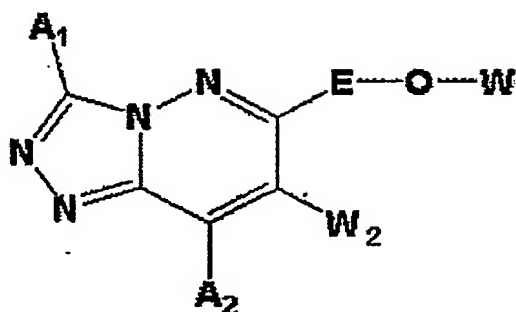
15 (4) E がフェニル基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基である (2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 (5) E がフェニル基又はピリジル基である (2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) E がフェニル基である (2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25 (7) W が前記式 (I I - 1) 又は (I I - 3) である (1)、(2)、(3)、(4)、(5) 又は (6) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

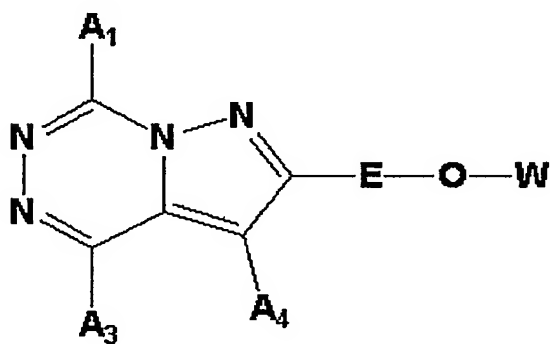
(8) 式 (I) が下記式 (I - 0)



(I-0)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される (1)、(2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) 式 (I) が下記式 (I-1)

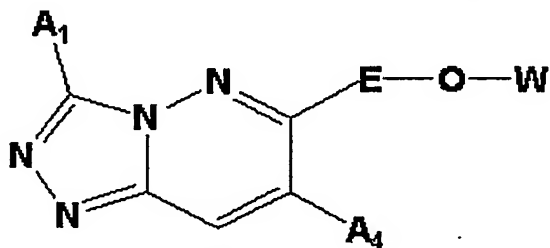


(I-1)

5

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される (1)、(2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

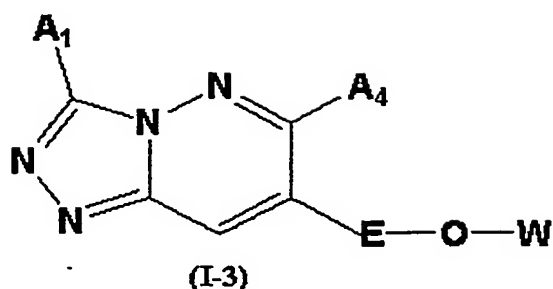
(10) 式 (I) が下記式 (I-2)



(I-2)

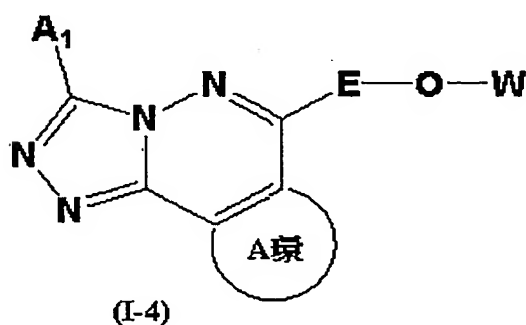
10 である (1)、(2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) 式 (I) が下記式 (I-3)



である (1)、(2) 又は (3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) 式 (I) が下記式 (I-4)



- 5 [式中、A環は、ベンゼン環又は窒素原子を環内に1若しくは2有するヘテロア
リール環 (該ベンゼン環及びヘテロアリール環は、ニトロ基、ヒドロキシ基、低
級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アルカ
ノイルアミノ基で置換されていてもよい) を示す] である (1)、(2) 又は
(3) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 10 (13) A環が、ベンゼン環又はピリジン環である (12) 記載の化合物又は
その薬学的に許容される塩。
- (14) 前記式 (I) が、
- 2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピ
ラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、
- 15 2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-
3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン・トリフルオロ酢酸
塩、
- 3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-
3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、
- 20 3-エチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-

- 3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 7-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-7-(ピリジン-3-イル)-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 5 3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-メチル-3-フェニル-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 10 4-(ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール、
 4-(ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール、
- 15 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-3-イルメトキシ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
- 20 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
- 25 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2,

3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニ
ル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

- 5 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニ
ル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル]-[1, 2,
4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

- 10 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル]-3-トリフル
オロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

- 15 3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)
フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 20 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
7-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 25 7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-
6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 3, 6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
 ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 5 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
 ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
 10 ル] - 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2,
 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 3-メチル- 7- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] -
 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 15 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 20 [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 7-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 25 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3,
 6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6- { 4- [3- (2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] -

フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - {4 - [3 - (2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル}

N-メチル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミド、

3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) - 6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

10 6 - [4 - (3-メチルピペリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - (4 - {3 [(3 S) - 3-フルオロピロリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

15 6 - {4 - [3 - (3-メチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - {4 - [3 - (4-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - {4 - [3 - (3-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

20 6 - (4 - {3 - [(2 R) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - (4 - {3 - [(2 S) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

25 N, N-ジメチル-6 - (4 - {3 [(2 R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-3-カルボキサミド、

6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - ピリド [3,

4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

5 3-メチル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

10 3-メチル-6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - (4 - {3 - [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

15 3-メチル-6 - (4 - {3 - [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

20 6 - [4 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

25 6 - [4 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3-

メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
5 ダジン、

3-メチル-6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
ル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

3-メチル-6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
10 ル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル]
15 プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(2R) - 3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ

20 [4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(2R) - 3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン、

6 - [4 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3-
25 メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

6 - [4 - (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3-
メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

5 6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
ダジン、

10 6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
ダジン、

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

15 6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

20 6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリ
ド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリ
ド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

25 6- [6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) ピリジン-3-イル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン又は

6- {6- [(3S) -3-ピペリジン-1-イルプロポキシ] ピリジン-3-
イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

である (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(15) (1) 乃至 (14) のいずれか一つに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体H₃アンタゴニスト。

(16) (1) 乃至 (14) のいずれか一つに記載のヒスタミン受容体H₃インバースアゴニスト。

- 5 (17) (1) 乃至 (14) のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤。

10 (18) 前記代謝系疾患が、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝からなる群より選ばれる少なくとも一つである(17)記載の予防又は治療剤。

(19) 前記循環器系疾患が、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常からなる群より選ばれる少なくとも一つである(17)記載の予防又は治療剤。

- 15 (20) 前記神経系疾患が、睡眠障害、睡眠障害を伴う疾患、過食症、情動障害、てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症及び震顫からなる群より選ばれる少なくとも一つである(17)記載の予防又は治療剤。

- 20 (21) 前記神経系疾患が、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安及び統合失調症からなる群より選ばれる少なくとも一つである(17)記載の予防又は治療剤。

- 25 (22) (1) 乃至 (14) のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、併用薬物と、を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤。

上記(1)乃至(14)記載の化合物又は塩は、生体内でヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用する。すなわち、本発明はまた、上記(1)乃至(14)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

からなるヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストを提供する。

ヒスタミンH₃受容体は、最近の研究により、受容体発現細胞・組織又は発現細胞・組織由来の膜画分において、更には生体内において非常に高い恒常的活性

5 (内因性作動性因子 (例えばヒスタミン) が不在の状態で観察される活性) を有することが示されており (例えば、ネイチャー (Nature)、408巻、860頁参照)、これらの恒常的活性はインバースアゴニストにより抑制されることが報告されている。例えば、チオペラミド又はシプロキシファンは、ヒスタミンH₃受容体の恒常的な自己受容体活性を抑制し、その結果、神経終末からの神経伝
10 達物質 (例えばヒスタミン) の放出・遊離を促進する。

ラットにおいては、ヒスタミン合成酵素 (ヒスチジンデカルボキシラーゼ) の高度な選択的阻害剤がその覚醒を阻害することから、ヒスタミンが行動的覚醒の調節に関与している。また、ネコにおいては、ヒスタミンH₃受容体アゴニストである (R) - (α) - メチルヒスタミンの投与は、深い徐波の睡眠を増加させ
15 る (例えば、ブレイン・リサーチ (Brain Research)、523巻、325頁 (1990年) 参照)。

逆に、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミドは用量依存的に覚醒状態を増加させ、チオペラミドは徐波及びレム睡眠を減少させる (例えば、ライフ・サイエンス (Life Science)、48巻、2
20 397頁 (1991年) 参照)。また、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミド又はGT-2331は、ナルコレプシー犬の情動脱力発作及び睡眠を減少させる (例えば、ブレイン・リサーチ (Brain Research)、793巻、279頁 (1998年) 参照)。

これらの知見は、H₃受容体が覚醒—睡眠の調節、及び睡眠障害を伴う疾患に
25 関与しており、選択的ヒスタミンH₃アゴニスト、アンタゴニスト又はインバースアゴニストが睡眠障害、睡眠障害を伴う各種疾患 (例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安、

統合失調症)の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用する上記(1)乃至(14)記載の化合物又は塩は、睡眠障害やこれを伴う各種疾患の予防又は治療に有効であると考えられる。

- 5 また、ラットにおいて、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミド又はGT-2331は、学習障害(LD)、注意欠陥・多動性障害(ADHD)様症状を改善させる(例えば、ライフ・サイエンス(Life Science)、69巻、469頁(2001年)参照)。更に、ラットにおいて、ヒスタミンH₃受容体アゴニストである(R)-(α)-メチルヒスタ
- 10 ミンは、対物認識テスト及び受動回避テストにおける対物認識力・学習効果を低下させる。

- 一方、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミドは、スコポラミン誘発健忘症試験において、同薬物による健忘を用量依存的に軽減させる(例えば、ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア(Pharmacology, Biochemistry and Behavior)、68巻、73
- 15 5頁(2001年)参照)。

- これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストが記憶・学習障害やこれを伴う各種疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性症)の予防又は治療に有用であることを示唆する。
- 20 従って、上記(1)乃至(14)記載の化合物又は塩は、そのような記憶・学習障害やこれを伴う各種疾患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

- また、ラットにおいては、脳室内にヒスタミンを投与することにより摂食行動が抑制されることから、ヒスタミンが摂食行動調節に関与していることが示唆されている(例えば、ジャーナル・オブ・フィジオロジー・アンド・ファーマコロジー(Journal of Physiology and Pharmacology)、49巻、191頁(1998年)参照)。実際、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミドは用量依存的に摂食行動を抑制し、一方、脳内ヒスタミンの遊離を促進する(例えば、ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ(Behavioral Brain Research)、104巻、147頁(1999年)参照)。
- 25

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体が摂食行動調節に関与しており、ヒスタミンH₃アンタゴニスト又はインバースアゴニストが摂食障害・肥満・糖尿病・やせ・高脂血症等の代謝系（代謝性）疾患の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、上記（１）乃至（１４）記載の化合物又は塩は、そのような代謝系疾患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

また、ラットにおいて、ヒスタミンH₃受容体アゴニストである（R）-（ α ）-メチルヒスタミンは、基礎拡張期血圧を用量依存的に低下させる。そして、これらの作用は、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミドにより拮抗される（例えば、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）、234巻、129頁（1993年）参照）。

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体が、血圧、心拍、心臓血管の拍出量の調節に関与しており、ヒスタミンH₃受容体アゴニスト、アンタゴニスト又はインバースアゴニストが高血圧・各種心疾患等の循環器系疾患の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、上記（１）乃至（１４）記載の化合物又は塩は、そのような循環器系疾患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

また、マウスにおいて、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミドは、電撃刺激により誘導される痙攣又はペンチレンテトラゾール（PTZ）により誘発されるてんかん様発作を用量依存的に抑制することが示されている（例えば、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）、234巻、129頁（1993年）及びファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア（Pharmacology, Biochemistry and Behavior）、68巻、735頁（2001年）参照）。

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストがてんかん又は中枢性痙攣の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、上記（１）乃至（１４）記載の化合物又は塩は、そのようなてんかん又は中枢性痙攣の予防又は治療にも有効であると考えられる。

すなわち、本発明は更に、上記（１）乃至（１４）のいずれか一つに記載の化

合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。

上記代謝系疾患としては、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 5 上記循環器系疾患としては、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 10 上記神経系疾患としては、睡眠障害、睡眠障害を伴う疾患、過食症、情動障害、てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症及び震顫からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 15 上記神経系疾患としてはまた、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安及び統合失調症からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 20 上記（１）乃至（１４）に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、併用薬物とともに用いることができる。すなわち、本発明は更に、（１）乃至（１４）に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、併用薬物と、を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。ここで、併用薬物としては、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬が挙げられる。これらの併用薬物は２種以上を組み合わせ用いてもよい。

- 25 そのような予防又は治療剤として、下記（ｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）を含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤が更に提供される。

（ｉ）上記（１）乃至（１４）のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

(i i) 下記 (a) ~ (g) からなる群より選ばれる少なくとも一つ

(a) (i) 以外のヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト

(b) ビグアナイド

5 (c) PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼインヒビター

(g) インスリン分泌促進薬

10 (i i i) 薬学的に許容されるキャリアー (運搬体)

発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物について説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アント
15 リル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基
を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル
基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソ
アミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1
20 -メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシ
ル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メ
チルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2,
2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、
3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2,
25 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された前記低級アル
キル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-
ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9のシクロアルキル基を意味し、

例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「低級シクロアルコキシ基」とは、前記低級シクロアルキル基と酸素原子とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、

5 シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロノニルオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が

10 挙げられる。

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、等が挙げられる。

15 「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記アルキルスルホニル基で置換された基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-メチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-エチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-プロピルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-メチル-*tert*-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-メチルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-エチルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-プロピルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*N*-エチル-*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

25

「シクロ低級アルキルスルホニル基」とは、前記「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルス

ルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基、シクロノニルスルホニル基が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリアル基を有する前記低級アルキル基を意味し、
5 例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「ヘテロアリアル基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より
選択されるヘテロ原子を該基内、1乃至3有する5乃至7員の単環を意味するか、
又は該単環のヘテロアリアル基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双
10 環のヘテロアリアル基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イ
ミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾ
リル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピ
リダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キ
ナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイ
15 ミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1,
2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オ
キサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチ
エニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子
20 等を意味する。

「ハロ低級アルキル基」とは、前記ハロゲン原子で1乃至3置換された低級アル
キル基を意味し、例えば、クロロメチル基、2-クロロエチル基、フルオロメ
チル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記
25 アルコキシカルボニル基で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルア
ミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプ
ロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカル
ボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボ
ニルアミノ基、N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ基、N-メチル-N-エトキ

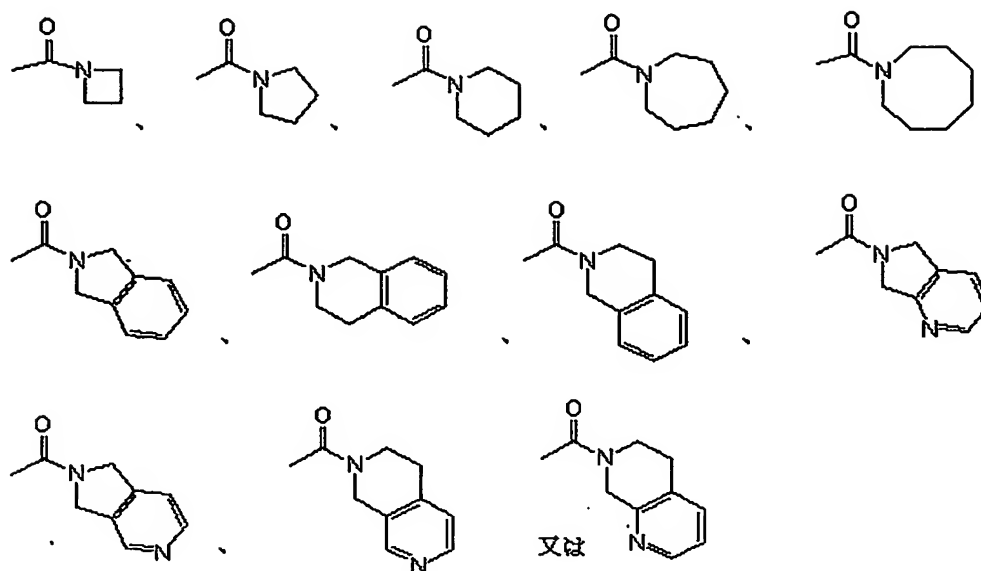
シカルボニルアミノ基、N-メチル-プロポキシカルボニルアミノ基、N-メチル-イソプロポキシカルボニルアミノ基、N-メチル-ブトキシカルボニルアミノ基、N-メチル-sec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-メチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-メトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-エトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-プロポキシカルボニルアミノ基、N-エチル-イソプロポキシカルボニルアミノ基、N-エチル-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-sec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-tert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

また、「ジ低級アルキルカルバモイル基」には、カルバモイル基を構成する窒素原子と該窒素原子に結合した同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至8員の単環を構成する場合、或いは該単環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環を構成する場合も含まれ、具体的には、例えば、下記式エラー！



で表される基等を意味する。

「アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、N-メチルーアセチルアミノ基、N-メチループロパノイルアミノ基、N-メチルーブタノイルアミノ基、N-メチルーペンタノイルアミノ基、N-エチルーアセチルアミノ基、N-エチループロパノイルアミノ基、N-エチルーブタノイルアミノ基、N-エチルーペンタノイルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、プロピルアミノカルボニルオキシ基、イソプロピルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でジ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジイソプロピルアミノカルボニルオキシ基、エチルメチルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」とは、前記アルコキシ基の有するアルキル基が、炭素数3乃至9のシクロアルキル基で置換された基を意味し、例えばシクロプロポキ

シ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、前記アリール基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、ナフタレンー1-イルオキシ基、ナフタレンー2-イルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「ヘテロアリール基」とオキシ基とが結合した基を意味し、例えば、フランー2-イルオキシ基、フラン3-イルオキシ基、チオフェンー2-イルオキシ基、チオフェンー3-イルオキシ基、1H-ピロールー2-イルオキシ基、1H-ピロールー3-イルオキシ基、1H-イミダゾールー2-イルオキシ基、1H-イミダゾールー4-イルオキシ基、3H-イミダゾールー4-イルオキシ基、4H-[1, 3, 4] トリアゾールー3-イルオキシ基、2H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルオキシ基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルオキシ基、チアゾールー2-イルオキシ基、チアゾールー4-イルオキシ基、チアゾールー5-イルオキシ基、ピリジンー2-イルオキシ基、ピリジンー3-イルオキシ基、ピリジンー4-イルオキシ基、ピリミジンー2-イルオキシ基、ピリミジンー4-イルオキシ基、ピリミジンー5-イルオキシ基、プリダジンー3-イルオキシ基、プリダジンー4-イルオキシ基、2H-ピラゾールー3-イルオキシ基、1H-ピラゾールー4-イルオキシ基、1H-ピラゾールイルー3-オキシ基、ピラジンー3-イルオキシ基、ピラジンー4-イルオキシ基、キノリンー2-イルオキシ基、キノリンー3-イルオキシ基、キノリンー4-イルオキシ基、イソキノリンー1-イルオキシ基、イソキノリンー3-イルオキシ基、イソキノリンー4-イルオキシ基、キナゾリンー2-イルオキシ基、キナゾリンイルー3-イルオキシ基、キノキサリンー2-イルオキシ基、キノキサリンー3-イルオキシ基、シンノリンー3-イルオキシ基、シンノリンー4-イルオキシ基、1H-ベンズイミダゾールー2-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンー5-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンー6-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンー7-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソキサゾールー4-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソキサゾールー5-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソ

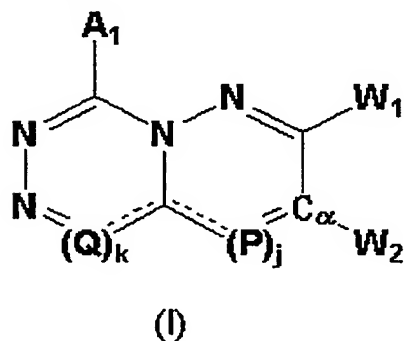
キサゾールー6-イルオキシ基、ベンゾオキサゾールー4-イルオキシ基、ベンゾオキサゾールー5-イルオキシ基、ベンゾオキサゾールー6-イルオキシ基等が挙げられる。

- 「ヘテロアリーラルキル基」とは、前記ヘテロアリール基と前記アルキル基とが結合した基を意味し、例えば、フランー3-イルメチル基、フランー2-イルメチル基、フランー3-イルエチル基、フランー2-イルエチル基、フランー3-イルプロピル基、フランー2-イルプロピル基、チオフェンー3-イルメチル基、チオフェンー2-イルメチル基、チオフェンー3-イルエチル基、チオフェンー2-イルエチル基、チオフェンー3-イルプロピル基、チオフェンー2-イルプロピル基、1H-ピロールー3-イルメチル基、1H-ピロールー2-イルメチル基、1H-ピロールー3-イルエチル基、1H-ピロールー2-イルエチル基、1H-ピロールー3-イルプロピル基、1H-ピロールー2-イルプロピル基、1H-イミダゾールー4-イルメチル基、1H-イミダゾールー2-イルメチル基、1H-イミダゾールー5-イルメチル基、1H-イミダゾールー4-イルエチル基、1H-イミダゾールー2-イルエチル基、1H-イミダゾールー5-イルエチル基、1H-イミダゾールー4-イルプロピル基、1H-イミダゾールー2-イルプロピル基、1H-イミダゾールー5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー4-イルメチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー5-イルメチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー4-イルエチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー5-イルエチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー4-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾールー5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルメチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー5-イルメチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルエチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー5-イルエチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾールー5-イルプロピル基、チアゾールー4-イルメチル基、チアゾールー3-イルメチル基、チアゾールー2-イルメチル基、チアゾールー4-イルエチル基、チアゾールー3-イルエチル基、チアゾールー2-イルエチル基、チアゾールー4-イルプロピル基、チアゾールー3-イルプロ

ピル基、チアゾールー2-イルプロピル基、[1, 2, 4]チアジアゾールー3-イルメチル基、[1, 2, 4]チアジアゾールー3-イルエチル基、[1, 2, 4]チアジアゾールー3-イルプロピル基、[1, 2, 4]チアジアゾールー5-イルメチル基、[1, 2, 4]チアジアゾールー5-イルエチル基、[1, 2, 5, 4]チアジアゾールー5-イルプロピル基、[1, 3, 4]チアジアゾールー2-2-イルメチル基、[1, 3, 4]チアジアゾールー2-イルエチル基、[1, 3, 4]チアジアゾールー2-イルプロピル基等が挙げられる。

「モノアリールカルバモイル基」とは、前記アリール基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

10 次に、本発明に係る式(I)で表される化合物について更に具体的に開示するために、式(I)：



[式中、各記号は前記と同義である]で用いられる記号について説明する。

15 A_1 は、水素原子、置換基群 α より選択される基を1若しくは2有していてもよい置換基群 β より選択される基、又は置換基群 γ より選択される基を1若しくは2有していてもよいフェニル基若しくはヘテロアリール基を示す。

該置換基群 α としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、例えば、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基が好ましい。

20 該置換基群 β としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、例えば、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基が好ましい。

A_1 が示す「置換基群 α より選択される基を1又は2有していてもよい置換基群 β より選択される基」としては、例えば、メチル基、エチル基、トリフルオロ

メチル基、tert-ブチル基等が好ましい。

- 該置換基群 γ としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、例えば、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基が好ましい。

A_1 が示す「ヘテロアリール基」とは、以下の(1)又は(2)を示す。

(1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なつて

- 10 選択される1若しくは2以上、好ましくは1乃至3のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基

(2) 上記(1)で示す単環式芳香族複素環基と前記アリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基又は同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基

- 15 A_1 が示す(1)「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なつて1若しくは2以上有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基」とは、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジ
20 ニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、 γ が好ましく、フェニル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等がより好ましい。

- A_1 が示す(2)「単環式芳香族複素環基と前記アリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基又は同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮
25 合した縮合環式芳香族複素環基」とは、 A_1 が(1)で示す5員又は6員の単環式芳香族複素環基と前記定義の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基とが縮合した基を意味するか、又は、同一若しくは異なる上記(1)で示す単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、より具体的には、例えば、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノ

キサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基又はプテリジニル基等が挙げられる。

A₁としては、例えば、水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、ピリジル基、フェニル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基等が挙げられる。

10 j 及び k は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示すが、j が 0 であり、かつ、k が 1 である場合、或いは、j が 1 であり、かつ、k が 0 である場合が好ましい。

A₂は、前記 A₁と同様の基が挙げられるが、これらのうち、水素原子、低級アルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

15 A₃は、前記 A₁と同様の基が挙げられるが、これらのうち、水素原子、低級アルキル基が好ましい。

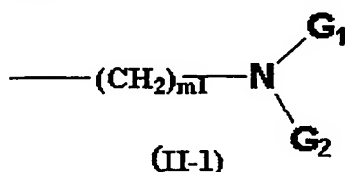
A₄は、前記 A₁と同様の基が挙げられるが、これらのうち、水素原子、低級アルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

20 E は、置換基群 δ より選択される基を 1 乃至 3 有していてもよい、フェニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 乃至 3 有する 5 員若しくは 6 員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基とアリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基を示す。

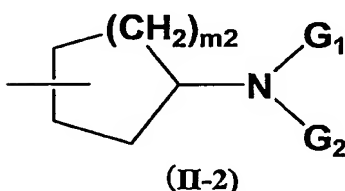
25 E (該 E は、置換基群 δ からなる群より選択される基を 1 乃至 3 有していてもよい) としては、より具体的には、例えば、フェニル基、ピリミジル基、ピリジニル基又はピリダジニル基、すなわち、ベンゼン、ピリミジン、ピリジン又はピリダジンから 2 個の水素原子を除いてなる 2 価の基を表すが、これらのうち、フェニル基又はピリミジニル基、すなわち、ベンゼン又はピリミジンから 2 個の水素原子を除いてなる 2 価の基が好ましく、フェニル基、すなわち、ベンゼンから 2 個の水素原子を除いてなる 2 価の基がより好ましい。

該置換基 δ のうち、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基が好ましい。該ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子、塩素原子等が挙げられる。該低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。これらの低級アルコキシ基は、ハロゲン原子でさらに置換されていてもよい。該低級アルキル基としては、メチル基、エチル基等が挙げられる。

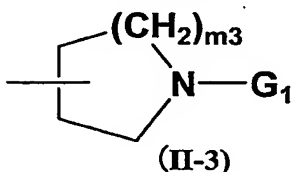
Wは、式 (II-1)



[式中、各記号は前記と同義である] で表わされる基、

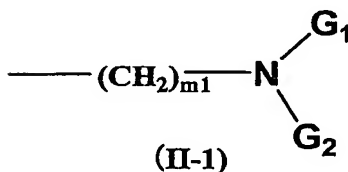


10 [式中、各記号は前記と同義である] で表わされる基、又は式 (II-3)



[式中、各記号は前記と同義である] で表される基を示す。

Wが式 (II-1)



15 [式中、各記号は前記に同じ] で表わされる基である場合について説明する。

$m1$ は、2乃至4の整数を示すが、これらのうち、 $m1$ としては、3又は4が好ましく、3がより好ましい。

G_1 及び G_2 が示す「低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基と同様の基、すなわちメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

該低級アルキル基は、同一であっても異なってもよい。

該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。

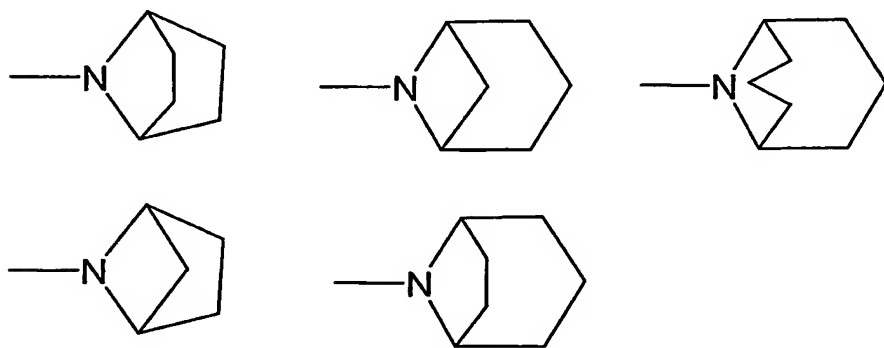
G_1 及び G_2 が示す「シクロアルキル基」は前記シクロアルキル基と同義であり、シクロプロピル基、シクロブチル基等が挙げられる。

- 5 また、前記式 (I I - 1) 中の G_1 、 G_2 及び窒素原子は、一緒になって 5 乃至 8 員の脂肪族ヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子を環内に 1 又は 2 有していてもよい）又はビシクロ環を示す。

- 10 該 5 乃至 8 員の脂肪族ヘテロ環としては、ピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ヘプタメチレンイミン環、ピペラジン環、モルホリン環、ホモモルホリン環等が挙げられる。

- 前記式 (I I - 1) 中の G_1 、 G_2 及び窒素原子は、一緒になって形成するビシクロ環としては、アザ二環式環であり、該環を構成する唯一のヘテロ原子として、上記式 (I I - 1) の G_1 、 G_2 が互いに隣接する窒素原子を含有する非芳香族環である。該ビシクロ環は、6 乃至 10 の環構成原子を有することが好ましく、7 乃至 9 員の環構成原子を有することがより好ましい。
- 15

該ビシクロ環としては、例えば、式 (I I I - 1) で表される基が挙げられる。



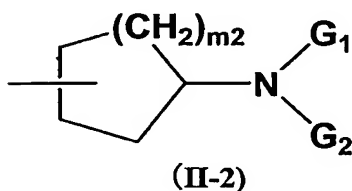
(III-1)

- 前記式 (I I - 1) 中の CH_2 は炭素数 1 乃至 3 の低級アルキル基で置換されていてもよい。該低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基又はイソプロピル基が挙げられる。
- 20

W が前記式 (I I - 1) で表される基である場合、 m_1 が 3 又は 4 であり、か

- つ、 G_1 、 G_2 及び窒素原子が一緒になって5乃至8員の脂肪族ヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子を環内に1又は2有していてもよい）又は6乃至10員のビスクロ環を形成していることが好ましく、 m_1 が3であり、かつ、 G_1 、 G_2 及び窒素原子が一緒
- 5 になって5乃至8員の脂肪族ヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子を環内に1又は2有していてもよい）又はビスクロ環を形成していることがより好ましい。

Wが式 (II-2)

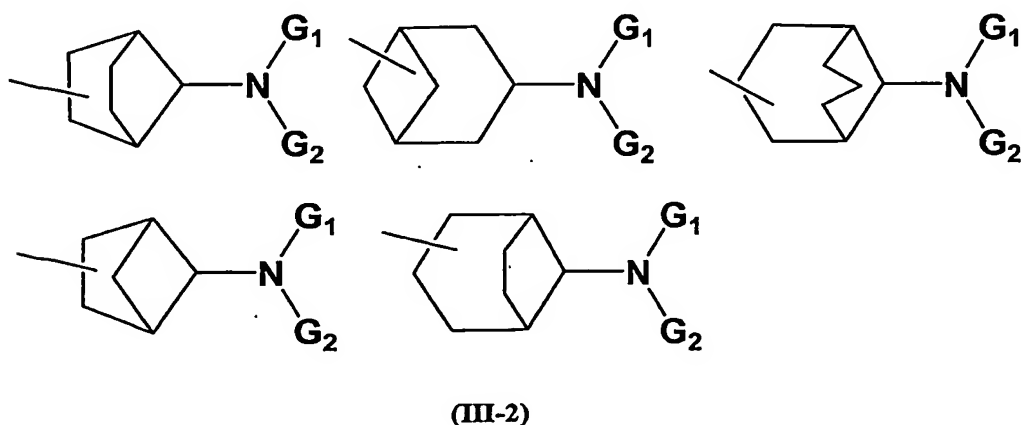


- 10 [式中、各記号は前記と同義である] で表される基である場合について説明する。

m_2 は、1乃至3の整数を表すが、これらのうち、2又は3が好ましい。

G_1 及び G_2 は前記と同義であり、好ましい態様、及びより好ましい態様も前述と同様である。

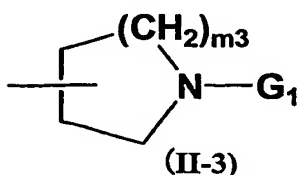
- Wが式 (II-2) で表される基である場合には、Wを構成する炭素原子 (G_1 及び G_2 中の炭素原子は除く) のうちの異なる2つの炭素原子が、単結合又は
- 15 $-(CH_2)_{m_{11}}-$ (m_{11} は1乃至3の整数を表す) を介して結合することにより、ビスクロ環を形成していてもよい。該ビスクロ環としては、例えば、式 (III-2) で表される基が挙げられる。



[式中、各記号は前記と同義である。]

また、Wが上記式 (I I I - 2) で表されるビシクロ環である場合の G_1 及び G_2 の好ましい態様は前述と同様である。

Wが、式 (I I - 3)

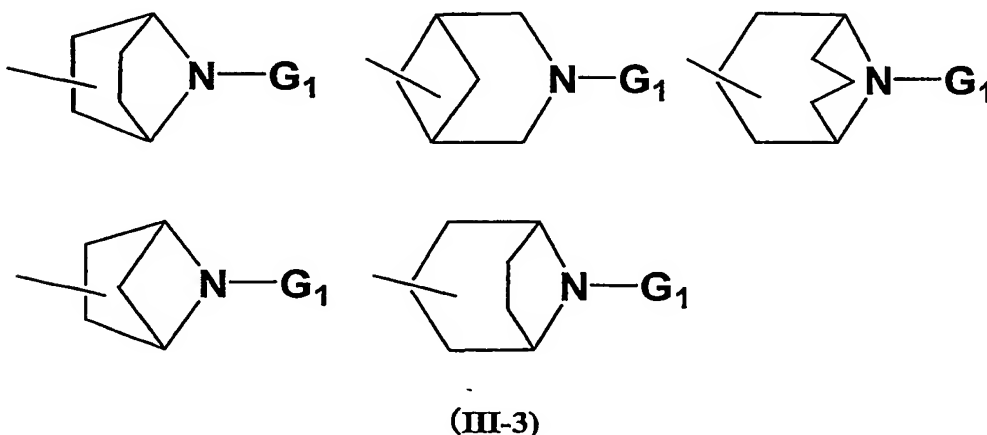


[式中、各記号は前記と同義である] で表される基である場合について説明する。

m_3 は 1 乃至 3 の整数を表すが、これらのうち、2 又は 3 が好ましい。

G_1 は前記と同義であり、好ましい態様、及びより好ましい態様も前述と同様である。

- 10 Wが式 (I I - 3) で表される場合には、Wを構成する炭素原子のうちの異なる 2 つの炭素原子は、 $-(CH_2)_{m_{11}}-$ (m_{11} は 1 乃至 3 の整数を表す) を介して結合することにより、ビシクロ環を形成していてもよい。該ビシクロ環としては、例えば、式 (I I I - 3) で表される基が挙げられる。



- 15 式 (I I I - 3) における G_1 の好ましい態様、より好ましい態様は、前述と同様である。

以上より、Wとしては、例えば、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ジ-n-プロピルアミノエチル基、2-ジイソプロピルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、3-ジ-n-プロピルアミノプロピル基、3-ジイソプロピル

20

- ルアミノープロピル基、4-ジメチルアミノーブチル基、4-ジエチルアミノーブチル基、4-ジ-n-プロピルアミノーブチル基、4-ジイソプロピルアミノーブチル基、2-(エチルメチルアミノ)エチル基、2-(エチルプロピルアミノ)エチル基、2-(エチルイソプロピルアミノ)エチル基、2-(メチルイソプロピルアミノ)エチル基、2-(エチル-n-プロピル-アミノ)エチル基、
- 5 3-(エチルメチルアミノ)プロピル基、3-(エチルプロピルアミノ)プロピル基、3-(エチルイソプロピルアミノ)プロピル基、3-(メチルイソプロピルアミノ)プロピル基、2-(エチル-n-プロピル-アミノ)プロピル基、4-(エチルメチルアミノ)ブチル基、4-(エチルプロピルアミノ)ブチル基、
- 10 4-(エチルイソプロピルアミノ)ブチル基、2-(エチル-n-プロピル-アミノ)ブチル基、2-ジシクロプロピルアミノ-エチル基、2-ジシクロブチルアミノ-エチル基、2-ジシクロペンチルアミノ-エチル基、2-ジシクロヘキシルアミノ-エチル基、3-ジシクロプロピルアミノ-プロピル基、3-ジシクロブチルアミノ-プロピル基、3-ジシクロペンチルアミノ-プロピル基、3-ジシクロヘキシルアミノ-プロピル基、4-ジシクロプロピルアミノ-ブチル基、
- 15 4-ジシクロブチルアミノ-ブチル基、4-ジシクロペンチルアミノ-ブチル基、4-ジシクロヘキシルアミノ-ブチル基、2-(シクロブチル-シクロプロピルアミノ)エチル基、2-(シクロブチル-シクロペンチル-アミノ)エチル基、2-(シクロヘキシル-シクロペンチル)エチル基、3-(シクロブチル-シクロプロピル-アミノ)プロピル基、3-(シクロブチル-シクロペンチル-アミノ)プロピル基、3-(シクロヘキシル-シクロペンチル-アミノ)プロピル基、4-(シクロブチル-シクロプロピル-アミノ)ブチル基、4-(シクロブチル-シクロペンチル-アミノ)ブチル基、4-(シクロヘキシル-シクロペンチル-アミノ)ブチル基、2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)エチル基、
- 20 2-(シクロプロピル-エチル-アミノ)エチル基、2-(シクロプロピル-n-プロピル-アミノ)エチル基、2-(シクロプロピル-イソプロピル-アミノ)エチル基、2-(シクロブチル-メチル-アミノ)エチル基、2-(シクロブチル-エチル-アミノ)エチル基、2-(シクロブチル-n-プロピル-アミノ)エチル基、2-(シクロブチル-イソプロピル-アミノ)エチル基、2-
- 25

- (シクロペンチル-メチル-アミノ) エチル基、2- (シクロペンチル-エチル-アミノ) エチル基、2- (シクロペンチル-n-プロピル-アミノ) エチル基、2- (シクロペンチル-イソプロピル-アミノ) エチル基、2- (シクロヘキシル-メチル-アミノ) エチル基、2- (シクロヘキシル-エチル-アミノ) エチル基、2- (シクロヘキシル-n-プロピル-アミノ) エチル基、2- (シクロヘキシル-イソプロピル-アミノ) エチル基、3- (シクロプロピル-メチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロプロピル-エチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロプロピル-n-プロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロプロピル-イソプロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロブチル-メチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロブチル-エチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロブチル-n-プロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロブチル-イソプロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロペンチル-メチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロペンチル-エチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロペンチル-n-プロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロペンチル-イソプロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロヘキシル-メチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロヘキシル-エチル-アミノ) プロピル基、3- (シクロヘキシル-n-プロピル-アミノ) プロピル基、3- (シクロヘキシル-イソプロピル-アミノ) プロピル基、4- (シクロプロピル-メチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロプロピル-エチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロプロピル-n-プロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロプロピル-イソプロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロブチル-メチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロブチル-エチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロブチル-n-プロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロブチル-イソプロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロペンチル-メチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロペンチル-エチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロペンチル-n-プロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロペンチル-イソプロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロヘキシル-メチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロヘキシル-エチル-アミノ) ブチル基、4- (シクロヘキシル-n-プロピル-アミノ) ブチル基、4- (シクロヘキシル-イソプロピル-アミノ) ブチル基、2-ピロリジン-1-イルエチル基、

- 2-ピペリジン-1-イルエチル基、2-ホモピペリジン-1-イルエチル基、
 2-ヘプタメチレンイミン-1-イルエチル基、2-モルホリン-4-イルエチル
 ル基、2-ホモモルホリン-4-イルエチル基、3-ピロリジン-1-イルプロ
 5 プロピル基、3-ヘプタメチレンイミン-1-イルプロピル基、3-モルホリ
 ン-4-イルプロピル基、3-ホモモルホリン-4-イルプロピル基、4-ピロ
 リジン-1-イルブチル基、4-ピペリジン-1-イルブチル基、4-ホモピペ
 リジン-1-イルブチル基、4-ヘプタメチレンイミン-1-イルブチル基、
 4-モルホリン-4-イルブチル基、4-ホモモルホリン-4-イルブチル基、
 10 2-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イルエチル基、2-
 (6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イルエチル基、2-(7-
 アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イルエチル基、2-(8-アザ-
 ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルエチル基、2-(9-アザ-ビシク
 ロ[3.3.1]ノナン-9-イルエチル基、3-(5-アザ-ビシクロ[2.
 15 1.1]ヘキサン-5-イルプロピル基、3-(6-アザ-ビシクロ[3.1.
 1]ヘプタン-6-イルプロピル基、3-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]
 ヘプタン-7-イルプロピル基、3-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オク
 タン-8-イルプロピル基、3-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-
 9-イルプロピル基、4-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-
 20 イルブチル基、4-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イルブ
 チル基、4-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イルブチル基、
 4-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルブチル基、4-
 (9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルブチル基、1-メチルア
 ゼチジン-3-イル基、1-メチルアゼチジン-2-イル基、1-エチルアゼチ
 25 ジン-3-イル基、1-エチルアゼチジン-2-イル基、1-イソプロピルアゼ
 チジン-3-イル基、1-イソプロピルアゼチジン-2-イル基、1-シクロブ
 ロピルアゼチジン-3-イル基、1-シクロブチルアゼチジン-2-イル基、
 1-シクロブチルアゼチジン-3-イル基、1-シクロブチルアゼチジン-2-
 イル基、1-シクロペンチルアゼチジン-3-イル基、1-シクロペンチルアゼ

- チジン-2-イル基、1-シクロヘキシルアゼチジン-3-イル基、1-シクロヘキシルアゼチジン-2-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、1-エチルピロリジン-3-イル基、1-エチルピロリジン-3-イル基、1-イソプロピルピロリジン-3-イル基、1-イソ
- 5 プロピル-ピロリジン-2-イル基、1-シクロプロピルピロリジン-3-イル基、1-シクロプロピルピロリジン-2-イル基、1-シクロブチルピロリジン-3-イル基、1-シクロブチルピロリジン-2-イル基、1-シクロペンチルピロリジン-3-イル基、1-シクロペンチルピロリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルピロリジン-3-イル基、1-シクロヘキシルピロリジン-2-
- 10 イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-メチルピペリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-2-イル基、1-エチルピペリジン-4-イル基、1-エチルピペリジン-3-イル基、1-エチルピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルピペリジン-4-イル基、1-イソプロピルピペリジン-3-イル基、1-イソプロピルピペリジン-2-イル基、1-シクロプロピルピペリジ
- 15 ン-4-イル基、1-シクロプロピルピペリジン-3-イル基、1-シクロプロピルピペリジン-2-イル基、1-シクロブチルピペリジン-4-イル基、1-シクロブチルピペリジン-3-イル基、1-シクロブチルピペリジン-2-イル基、1-シクロペンチルピペリジン-4-イル基、1-シクロペンチルピペリジン-3-イル基、1-シクロペンチルピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシル
- 20 ピペリジン-4-イル基、1-シクロヘキシルピペリジン-3-イル基、1-シクロヘキシルピペリジン-2-イル基、3-ジメチルアミノシクロブチル基、3-ジエチルアミノシクロブチル基、3-ジイソプロピルアミノシクロブチル基、3-ジシクロプロピルアミノブチル基、3-ジシクロブチルアミノブチル基、3-ジシクロペンチルアミノブチル基、3-ジシクロヘキシルアミノブチル基、
- 25 2-ジメチルアミノシクロブチル基、2-ジエチルアミノシクロブチル基、2-ジイソプロピルアミノシクロブチル基、2-ジシクロプロピルアミノブチル基、2-ジシクロブチルアミノブチル基、2-ジシクロペンチルアミノブチル基、2-ジシクロヘキシルアミノブチル基、3-(シクロプロピル-メチルアミノ)シクロブチル基、3-(シクロプロピル-エチルアミノ)シクロブチル基、

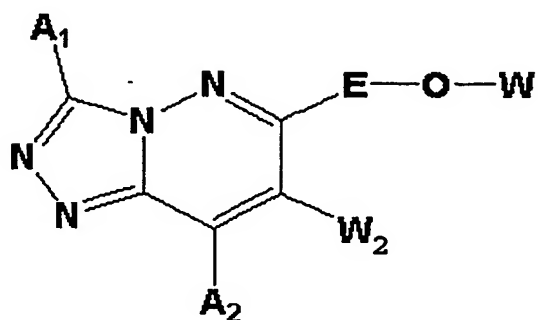
- 3- (シクロブチル-メチル-アミノ) シクロブチル基、3- (シクロブチル-エチル-アミノ) シクロブチル基、3- (シクロペンチル-メチル-アミノ) シクロブチル基、3- (シクロペンチル-エチル-アミノ) シクロブチル基、3- (シクロヘキシル-メチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロプロピル-メチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロプロピル-エチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロブチル-メチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロブチル-エチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロペンチル-メチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロペンチル-エチル-アミノ) シクロブチル基、2- (シクロヘキシル-メチル-アミノ) シクロブチル基、3-ピロリジン-1-イル-シクロブチル基、2-ピロリジン-1-イル-シクロブチル基、3-ピロリジン-1-イル-シクロペンチル基、2-ピロリジン-1-イル-シクロペンチル基、4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル基、2-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ピペリジン-1-イル-シクロブチル基、2-ピペリジン-1-イル-シクロブチル基、3-ピペリジン-1-イル-シクロペンチル基、2-ピペリジン-1-イル-シクロペンチル基、4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、2-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ホモピペリジン-1-イル-シクロブチル基、2-ホモピペリジン-1-イル-シクロブチル基、3-ホモピペリジン-1-イル-シクロペンチル基、2-ホモピペリジン-1-イル-シクロペンチル基、4-ホモピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ホモピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、2-ホモピペリジン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロブチル基、2-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロブチル基、3-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロペンチル基、2-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロペンチル基、4-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロヘキシル基、3-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロヘキシル基、2-ヘプタメチレンイミン-1-イル-シクロヘキシル基、2-モルホリン-4-イル-シクロブチル基、3-モルホリン-4-イル-シクロブチル基、2-モルホリン-4-イル-シクロペンチル基、

- 3-モルホリン-4-イル-シクロペンチル基、2-モルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、3-モルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、4-モルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、2-ホモモルホリン-4-イル-シクロブチル基、3-ホモモルホリン-4-イル-シクロブチル基、4-ホモモルホリン-4-イル-シクロブチル基、2-ホモモルホリン-4-イル-シクロペンチル基、3-ホモモルホリン-4-イル-シクロペンチル基、4-ホモモルホリン-4-イル-シクロペンチル基、2-ホモモルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、3-ホモモルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、4-ホモモルホリン-4-イル-シクロヘキシル基、2-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)シクロブチル基、2-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)シクロブチル基、2-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イル)シクロブチル基、2-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)シクロブチル基、2-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロブチル基、3-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)シクロブチル基、3-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)シクロブチル基、3-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イル)シクロブチル基、3-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)シクロブチル基、3-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロブチル基、2-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)シクロペンチル基、2-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル基、2-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イル)シクロペンチル基、2-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)シクロペンチル基、2-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロペンチル基、3-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)シクロペンチル基、3-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル基、3-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタン-7-イル)シクロペンチル基、3-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)シクロペンチル基、3-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロペンチル基、

- ンチル基、2-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサ-5-イル)シクロヘキシル基、2-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)シクロヘキシル基、2-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタ-7-イル)シクロヘキシル基、2-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)シクロヘキシル基、2-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロヘキシル基、3-(5-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘキサ-5-イル)シクロヘキシル基、3-(6-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)シクロヘキシル基、3-(7-アザ-ビシクロ[2.1.1]ヘプタ-7-イル)シクロヘキシル基、3-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)シクロヘキシル基、3-(9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)シクロヘキシル基、3-(7-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル)プロピル基、3-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)プロピル基、3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル基、3-(3-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル基、3-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]プロピル基、3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル基、3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル基、3-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル基、3-[(3R)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロピル基、3-[(2R,5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル]プロピル基、3-[3-メチルピロリジン-1-イル]プロピル基、3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロピル基、3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロピル基、3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロピル基、3-(アゼパン-1-イル)プロピル基、3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)]プロピル基等が挙げられ、これらのうち、3-ピペリジン-1-イルプロピル基、1-シクロブチルピペリジン-4-イル基、1-シクロペンチルピペリジン-4-イル基、3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロピル基、3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロピル基、3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロピル基、1-シクロペンチルピペリジン-4-イル基、3-(ピ

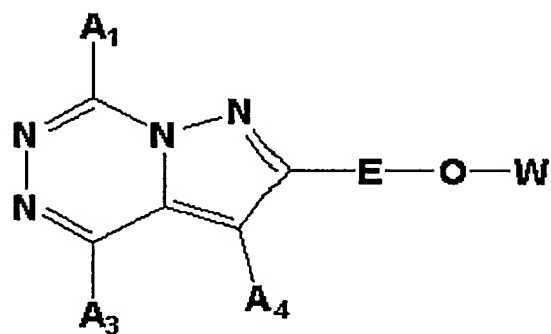
ロリジン-1-イル) プロピル基、3-(ピペリジン-1-イル) プロピル基が好ましい。

前記式 (I) で表される化合物としては、例えば、式 (I-0)



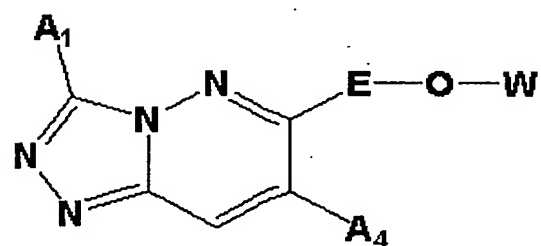
(I-0)

5 [式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、式 (I-1)



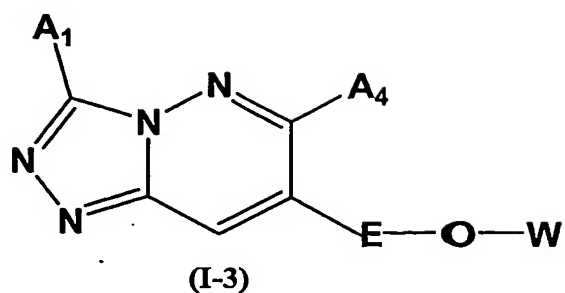
(I-1)

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、式 (I-2)



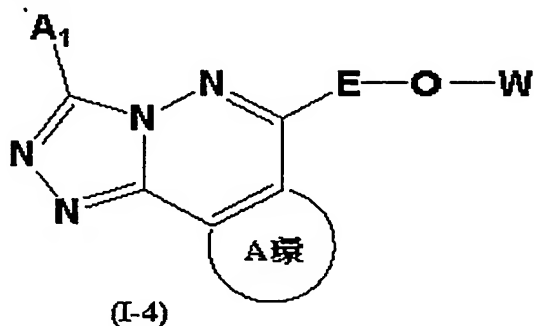
(I-2)

式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物式 (I-3)



で表される化合物で表される化合物が挙げられる。これらのうち、式 (I-0) であらわされる化合物が好ましい。

- 上記式 (I-0) で表される化合物は、 A_2 と W_2 とが一緒になって、A環を
5 形成してなる式 (I-4)



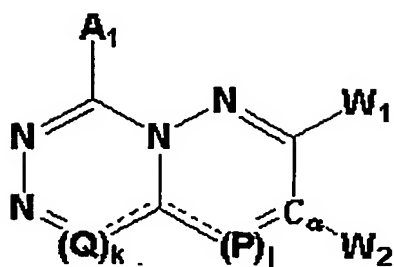
で表される化合物も含まれる。

- A環は、ベンゼン環又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択
されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5若しくは6員のヘテロアリアル環を
10 示す。該A環としては、ベンゼン環又はヘテロ環構成原子として、窒素原子を1
乃至2有するヘテロアリアル環が好ましい。

該A環としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、
ピラジン環等が好ましく、これらのうち、ベンゼン環、ピリジン環又はピリミジ
ン環がより好ましく、ベンゼン環又はピリジン環が更に好ましい。

- 15 以上で説明した A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、E、W、 W_1 、 W_2 、 G_1 、 G_2 、m1、
m2、m3、置換基群 α 、 β 、 γ 、 δ 及びA環の好ましい態様は、いずれを組み
合わせてもよい。

式 (I)



(I)

〔式中、各記号は前記と同義である〕で表わされる化合物としては、例えば、

2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

5 2-〔4-〔1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ〕フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン・トリフルオロ酢酸塩

3-メチル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

10 3-エチル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

7-メチル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

15 7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

7-フェニル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

20 3-メチル-7-フェニル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

3-メチル-2-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-7-(ピリジン-3-イル)-3aH-ピラゾロ〔1, 5-d〕〔1, 2, 4〕トリアジン

6-〔4-〔3-ピペリジン-1-イルプロポキシ〕-フェニル〕-〔1, 2,

- 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-
- 5 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフル
オロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-
フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 10 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリ
ジン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリ
15 ジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキ
シ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニ
ル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 20 3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェ
ニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-メチル-3-フェニル-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-
フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3,
25 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニ
ル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン
- 3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-

3-イルメトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

3-フェニル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

5 6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - 3- (ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - 3- (ピリジン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

10 3-フェニル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

15 3-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

20 6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

3-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - 3-トリフルオロメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

25 3-tert-ブチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -

- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
5 7-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 10 7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3, 6-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
15 ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン
- 20 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
ル] - 3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン
- 6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 3-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] -
25 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

- 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン
- 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
7-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 5 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3,
6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
10 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン
- 6- {4- [3- (2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] -
フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- {4- [3- (2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] -
フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 15 N-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミ
ド
- 3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) -6- [4- (3-ピペリジン-1-
イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
20 ダジン
- 6- [4- (3-メチルピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1,
2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- (4- {3 [(3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル] プロポキ
シ} -フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 25 6- {4- [3- (3-メチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニ
ル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- {4- [3- (4-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニ
ル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- {4- [3- (3-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニ

ル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6 - (4 - {3 - [(2R) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロボキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

5 6 - (4 - {3 - [(2S) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロボキシ] - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

N, N-ジメチル-6 - (4 - {3 [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロボキシ} - フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-3-カルボキサミド

10 6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロボキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロボキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

15 6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル] プロボキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロボキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

20 3-メチル-6 - [4 - (3-ピロリジン-1-イルプロボキシ) - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(3S) - 3-メチルピペリジン-1-イル] プロボキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

25 6 - (4 - {3 - [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロボキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6 - (4 - {3 - [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロボキシ} - フェニル] - ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ

[4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
5 [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリ
ド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
10 ン

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
15 3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
ダジン

3-メチル-6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
ル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン

3-メチル-6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
20 ル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン

3-メチル-6- (4- {3- [(3S) -3-メチルピペリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
25 [4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6- (4- {3- [(3S) -3-メチルピペリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6- (4- {3- [(2R) -3-メチルピロリジン-1-イル]

プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン

3-メチル-6- (4- {3- [(2R) -3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ

5 [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン

10 6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン

15 6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
20 ダジン

6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
ダジン

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
25 [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

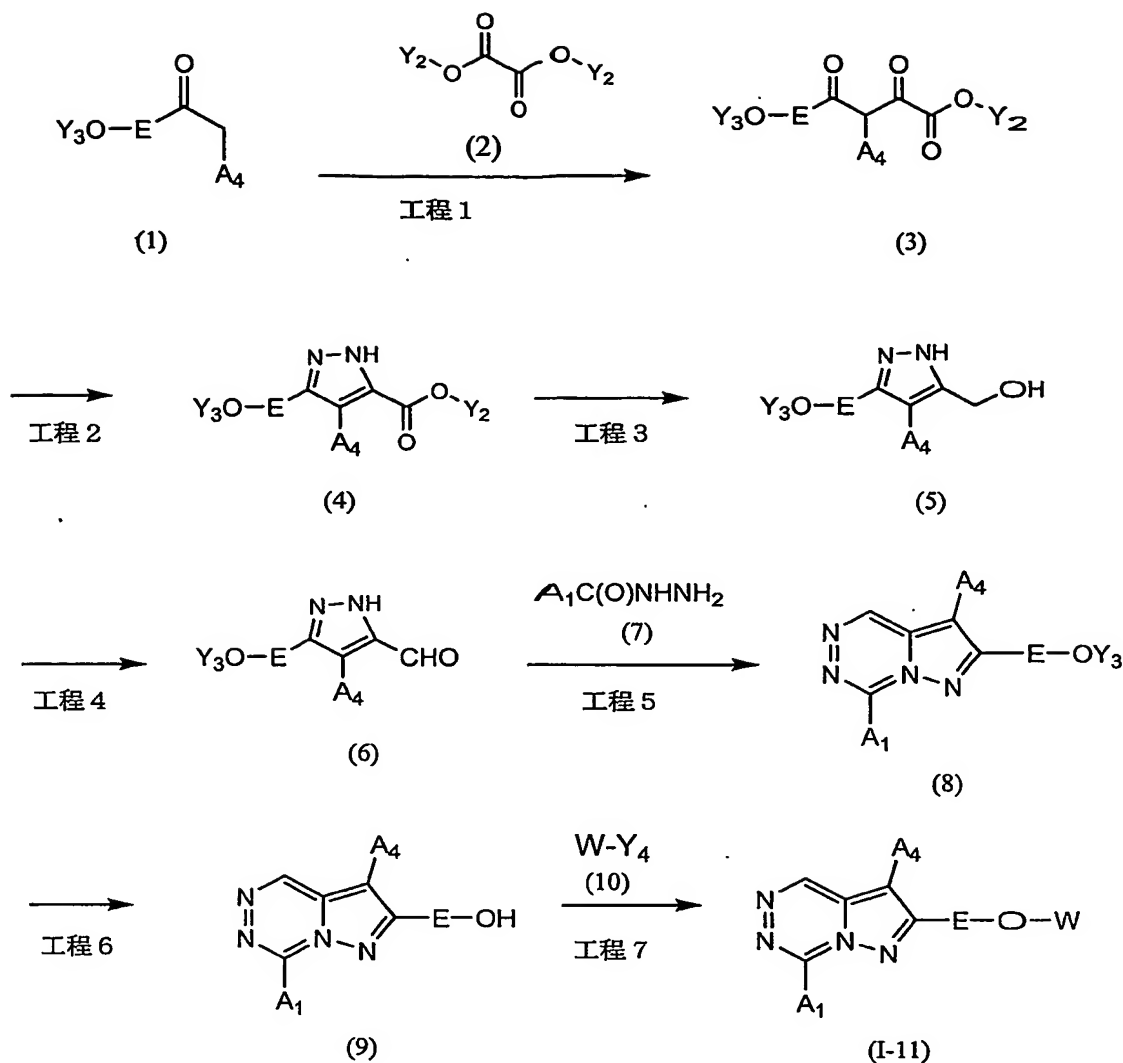
6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

- 6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリ
ド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 5 6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリ
ド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン
- 6- [6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) ピリジン-3-イル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン
- 6- {6- [(3S) -3-ピペリジン-1-イルプロポキシ] ピリジン-3-
10 イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン等が挙げられる。

以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

- 本発明に係る化合物 (I) は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知
の方法に従って製造することができる。なお、本発明に係る化合物 (I) は、通
常の液相における合成法のみならず、近年発達の目覚ましい例えばコンビナトリ
15 アル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することがで
きる。

本発明に係る化合物 (I-11) は、例えば、以下の方法によって製造するこ
とができる。



[式中、 Y_2 は、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を示し、 Y_3 は、低級アルキル基又はアラルキル基を示し、 Y_4 はハロゲン原子又はメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基を示し、他の記号は前記と同じ意味を示す]

(工程 1)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (1) とオキサレート誘導体 (2) とを反応させて、化合物 (3) を製造する方法である。

- 10 化合物 (1) における Y_3 は、前記定義の低級アルキル基又はアラルキル基を意味し、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、ベンジル基等が挙げら

れる。

化合物（１）における A_1 は、前記定義と同様の基が挙げられる。

化合物（２）における Y_2 は、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を示す。

- 5 Y_2 が示す「直鎖の低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基等が挙げられる。

Y_2 が示す「分岐の低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、 $tert$ -ブチル基、 2 -メチルプロピル基等が挙げられる。

- 10 Y_2 が示す「シクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、シクロヘキシル基等が挙げられる。

Y_2 が示す「アラルキル基」としては、より具体的には、例えば、ベンジル基等が挙げられる。

本工程において用いられる化合物（２）の量は、化合物（１）１当量に対して通常１当量乃至過剰当量である。

- 15 本工程において用いられる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラザン等が挙げられ、これらのうち、水素化ナトリウムが好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物（１）１当量に対して、通常１当量乃至過剰当量である。

- 20 反応温度は、通常 -50 度乃至 100 度であり、好ましくは -20 度乃至 50 度である。

反応時間は、通常５分間乃至７日間であり、好ましくは３０分間乃至２４時間である。

- 25 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ヘキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（３）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製

するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2)

本工程は、上記工程 1 で得られた化合物 (3) とヒドラジンとを反応させて、化合物 (4) を製造する方法である。

- 5 本工程において用いられるヒドラジンの量は、化合物 (3) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量である。

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは、室温乃至反応にもちいる溶媒の沸点までである。

- 10 反応時間は、通常 30 分間乃至 7 日間であり、好ましくは、1 時間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、エタノール、メタノール、酢酸等が挙げられる。

- 15 このようにして得られる化合物 (4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3)

本工程は、上記工程 2 で得られた化合物 (4) の有するエステル基を還元して、化合物 (5) を製造する方法である。

- 20 本工程において用いられる還元剤としては、具体的には、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。

本工程において用いられる還元剤の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1 当量乃至 1.5 当量である。

- 25 反応温度は、通常 -50 度乃至 100 度であり、好ましくは、-20 乃至 50 度である。

反応時間は、通常 5 分間乃至 24 時間であり、好ましくは、30 分間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエ

ーテル等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（５）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

5 （工程４）

本工程は、上記工程３で得られた化合物（５）を酸化することによりアルデヒド化合物（６）を製造する方法である。

本工程において用いられる酸化剤としては、具体的には、例えば、二酸化マンガ
ン、酸化クロム、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、二
10 酸化セレン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

本工程において用いられる酸化剤の量は、化合物（４）１当量に対して、通常
１当量乃至過剰当量であり、好ましくは、５当量乃至２０当量である。

反応温度は、通常０度乃至２００度であり、好ましくは５０度乃至反応にもち
いる溶媒の沸点までである。

15 反応時間は、通常５分間乃至７日間であり、好ましくは３０分間乃至２４時間
である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば
、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエ
ーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシ
20 レン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（６）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮
、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精
製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程５）

25 本工程は、塩基の存在下、上記工程４で得られた化合物（６）とヒドラジド誘
導体 $A_1C(O)NHNH_2$ とを反応させることにより、化合物（８）を製造す
る方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリエチルア
ミン等が挙げられる。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物（６）１当量に対して、通常１当量乃至過剰当量であり、好ましくは、１当量乃至１．５当量である。

本工程において用いられるヒドラジド誘導体（７）の有する A_1 としては、前記定義で示される基が挙げられるが、より具体的には、例えば、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基、ピリジン-２-イル基、ピリジン-３-イル基、ピリジン-４-イル基、フラン-２-イル基、チオフェン-２-イル基、インドール-３-イル基、５-メチルイソキサゾール-３-イル基等が挙げられる。

ヒドラジド誘導体（７）は、市販のものを用いるか、或いは、 $A_1C(O)OY_5$ （ Y_5 は、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を意味する。）で表されるエステル誘導体とヒドラジンとを、有機化学の分野で通常用いられる方法を用いて、エーテル等の反応溶媒中で反応させることにより得られたものなども本工程に用いることができる。

本工程において用いられるヒドラジド誘導体（７）の量は、化合物（６）１当量に対して、通常１当量乃至過剰当量であり、好ましくは１当量乃至１．５当量である。

反応温度は、通常０度乃至２００度であり、好ましくは、５０度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

反応時間は、通常５分間乃至７日間であり、好ましくは１時間乃至２４時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、キシレン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、キノリン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（８）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程６）

本工程は、上記工程５で得られた化合物（８）の有する Y_3 を除去して、化合

物（９）を製造する方法である。

Y_3 の除去方法としては、具体的には、例えば、三臭化ホウ素、トリメチルシリルエーテルを用いる方法が挙げられる。

- 本工程において用いられる三臭化ホウ素の量は、化合物（８）１当量に対して、通常１当量乃至過剰当量であり、好ましくは、１．５乃至２当量である。

反応温度は、通常－２０度乃至１００度であり、好ましくは、０度乃至室温である。

反応時間は、通常５分間乃至７日間であり、好ましくは１時間乃至２４時間である。

- 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。

- このようにして得られる化合物（９）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程７）

本工程は、

（工程７－１）塩基の存在下、化合物（９）と化合物（１０） $W-Y_4$ とを反応させて、本発明に係る化合物（Ⅰ－１１）を製造するか、

- 又は、

（工程７－２）塩基の存在下、化合物（９）と化合物（１０－１） W_p-Y_4 （ここで、 p は、前記式（ⅠⅠ－１）、（ⅠⅠ－２）又は（ⅠⅠ－３）中のアミノ基の保護基を示す。）と反応させた後に、アミノ基の保護基を除去して、本発明に係る化合物（Ⅰ－２）を製造する方法である。

- 本工程において用いられる化合物（１０）又は（１０－１）の量は、化合物（９）１当量に対して、通常１当量乃至過剰当量であり、好ましくは、１当量乃至１．５当量である。

化合物（９）との反応において、化合物（１０－１）を用いた場合には、アミノ基の保護基の除去方法は、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループ

ス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 5 本工程において用いられる塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基が挙げられる。

当該塩基の使用量としては、化合物(9) 1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1当量乃至過剰当量である。

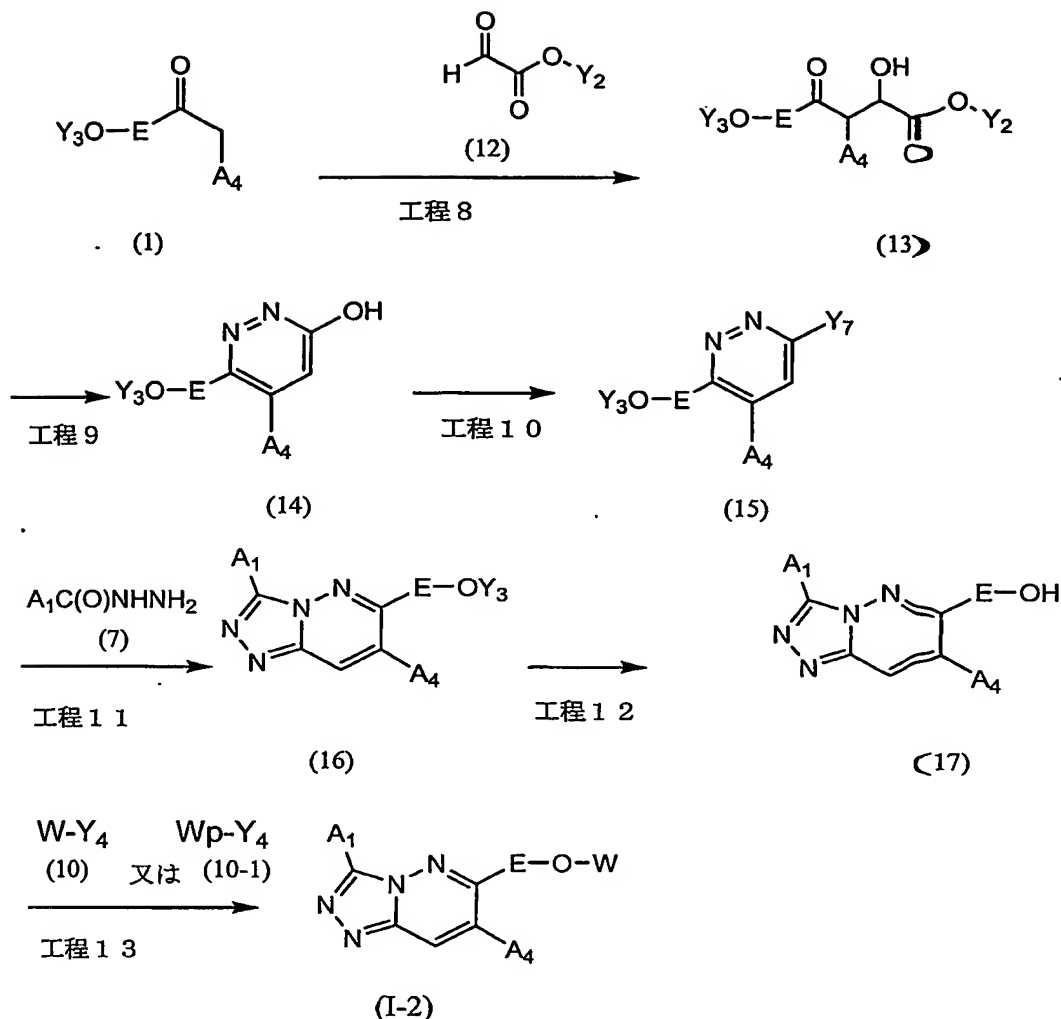
- 10 反応温度は、通常0度乃至200度であり、好ましくは、室温乃至反応にもちいる溶媒の沸点までである。

反応時間は、通常5分間乃至7日間であり、好ましくは1時間乃至24時間である。

- 15 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、等が挙げられる。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

- 20 本発明に係る化合物(I-2)は、また、以下の方法により製造することができる。



[式中、Y⁷は脱離基を示し、他の記号は前記定義に同じ]

(工程 8) 本工程は、塩基の存在下、前記化合物 (1) と化合物 (12) とを反応させて、化合物 (13) を製造する方法である。

- 5 本工程における反応は、前記工程 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (13) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 10 (工程 9) 本工程は、化合物 (13) とヒドラジンとを反応させて、化合物 (14) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ

らと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(14)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 5 (工程10) 本工程は、化合物(14)の有するヒドロキシ基を脱離基 Y^7 に変換して、化合物(15)を製造する工程である。

Y^7 としては、例えば、塩素原子等のハロゲン原子等の脱離基が挙げられる。

- 10 Y^7 が塩素原子である場合には、化合物(14)とオキシ塩化リンとを反応させることにより、化合物(14)の有するヒドロキシ基を塩素原子に変換することができる。

本工程において用いられるオキシ塩化リンの量は、化合物(14)1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量、好ましくは10乃至20当量である。

反応温度は、通常0度乃至200度であり、好ましくは50度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

- 15 反応時間は、通常5分間乃至7日間であり、好ましくは1時間乃至24時間である。

本工程においては、オキシ塩化リンを用いる場合には、無溶媒で反応を行うことができる。また、反応溶媒を用いて反応を行ってもよく、用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。

- 20 このようにして得られる化合物(26)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 25 (工程11) 本工程は、化合物(15)とヒドラジド誘導体(7) $A_1C(O)NHNH_2$ とを反応させることにより化合物(16)を製造する方法である。

ヒドラジド誘導体(7)は、市販のものを用いるか、又は、 $A_1C(O)OY$ 。(各記号は前記と同意義を示す)で表わされる化合物とヒドラジンとを有機化学の分野で通常用いられる方法を用いて、エーテル等の溶媒中で反応を行うことによりヒドラジド誘導体(7)を製造して、本工程に用いることもできる。

本工程において用いられるヒドラジド誘導体(7)の量は、化合物(15)1当量に対して、通常1乃至過剰当量、好ましくは1.5乃至2.0当量である。

反応温度は、通常0度乃至200度であり、好ましくは100度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

- 5 反応時間は、通常5分間乃至24時間であり、好ましくは5時間乃至14時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、キシレン、トルエン、ジオキサン等が挙げられる。

- 10 このようにして得られる化合物(16)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程12)本工程は、化合物(16)の有する Y_3 を除去して、化合物(17)を製造する方法である。

- 15 本工程における反応は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(17)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 20 (工程13)本工程は、

(工程13-1)塩基の存在下、化合物(17)と化合物(10) $W-Y_4$ とを反応させて、本発明に係る化合物(I-2)を製造するか、又は、

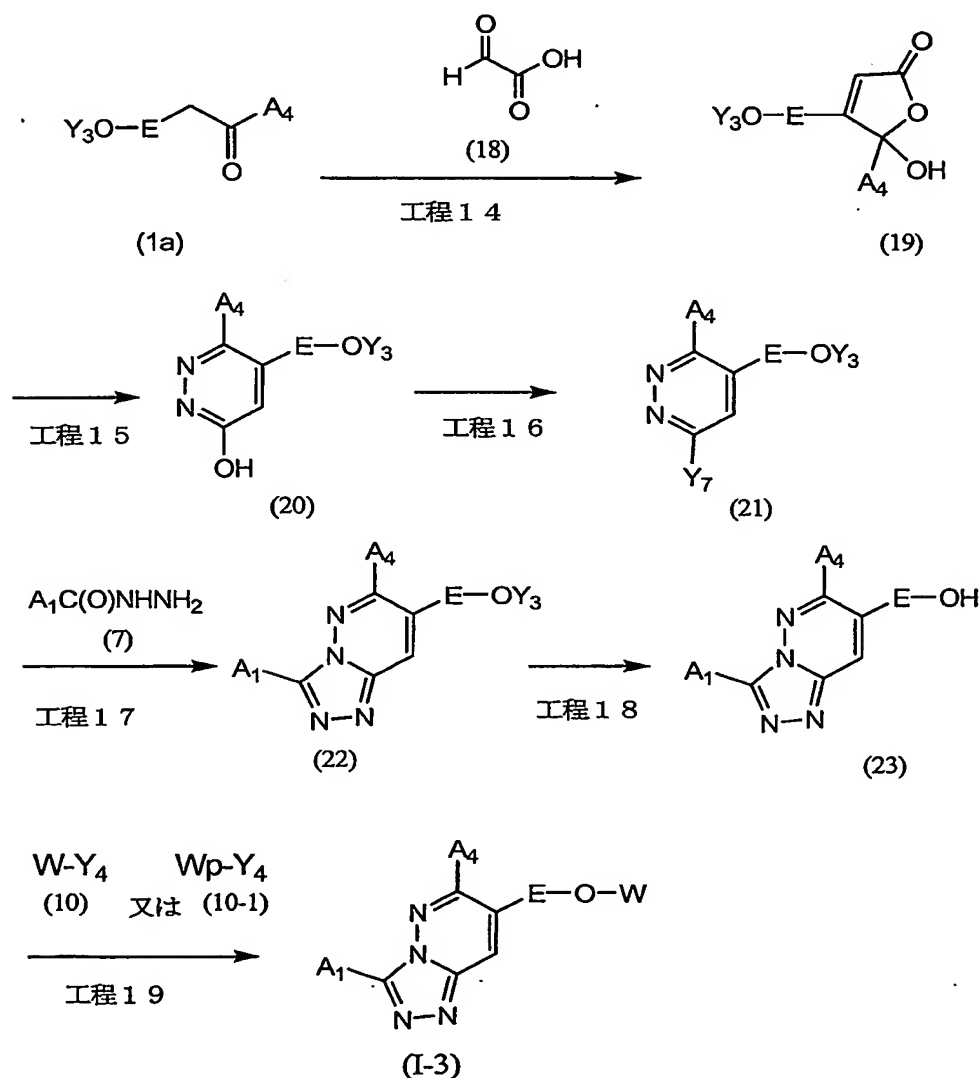
- 25 (工程13-2)塩基の存在下、化合物(17)と化合物(10-1) W_p-Y_4 (ここで、pは、前記式(II-1)、(II-2)又は(II-3)中のアミノ基の保護基を示す。)と反応させた後に、該化合物(10-1)のアミノ基の保護基を除去して、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

工程13-1における反応は、前記工程7-1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることで行うことができ、また、工程13-2にお

ける反応は、前記工程 7-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I-3) は、例えば、以下の方法によって、製造することができる。



10 [式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 14) 本工程は、化合物 (1a) とグリオキシル酸 (18) とを反応させ

ることにより化合物（１９）を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物（１ａ）としては、具体的には、例えば、４－メトキシフェニルアセトン等が挙げられる。

本工程において用いられるグリオキシル酸（１８）の量は、化合物（１ａ）１
5 当量に対して、通常１当量乃至過剰当量、好ましくは、１．２乃至１．５当量である。

反応温度は、通常０度乃至２００度であり、好ましくは１０度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

10 反応時間は、通常１時間乃至２４時間であり、好ましくは５時間乃至１５時間である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

15 このようにして得られる化合物（１９）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程１５）本工程は、化合物（１９）とヒドラジンとを反応させて、化合物（２０）を製造する方法である。

20 本工程における反応は、前記工程２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（２０）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

25 （工程１６）本工程は、化合物（２０）の有するヒドロキシ基を脱離基 Y^7 に変換して、化合物（２１）を製造する工程である。

本工程における反応は、前記工程１０と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（２１）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製

するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 17) 本工程は、化合物 (21) とヒドラジド誘導体 (7) $A^1C(O)NHNH_2$ とを反応させることにより、化合物 (22) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 11 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (22) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 18) 本工程は、化合物 (22) の有する Y_3 を除去して、化合物 (23) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (23) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 19) 本工程は、

(工程 19-1) 塩基の存在下、化合物 (23) と化合物 (10) $W-Y_4$ (W 及び Y_4 は、前記と同じ意味を示す) とを反応させて、本発明に係る化合物 (I-3) を製造するか、

又は、

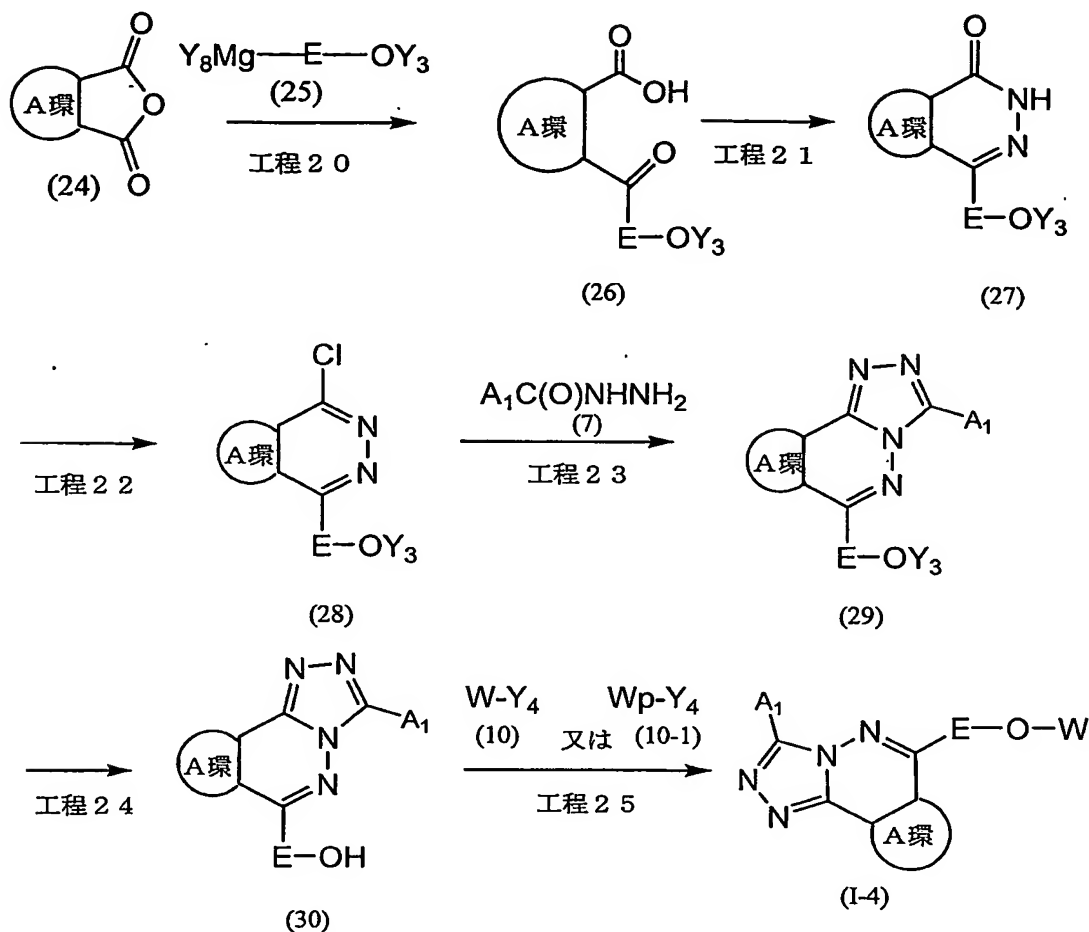
(工程 19-2) 塩基の存在下、化合物 (23) と化合物 (10-1) W_p-Y_4 (W 、 p 及び Y_4 は、前記と同じ意味を示す) とを反応させた後に、アミノ基の保護基を除去して、本発明に係る化合物 (I-2) を製造する方法である。

工程 19-1 における反応は、前記工程 7-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる行うことができ、また、工程 19-2 における反応は、前記工程 7-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等

により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I-4) は、例えば、以下の方法によって、製造することができる。



- 5 [式中、 Y_8 は、臭素原子等のハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同じ意味を示す]

(工程 20) 本工程は化合物 (24) と化合物 (25) とを反応させて、化合物 (26) を製造する方法である。

- 10 本工程において用いられる化合物 (25) は、いわゆるグリニャー試薬であり、化合物 (24) との反応において、化合物 (26) を製造するものであれば、いかなるものでもよいが、具体的には、例えば、4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド、4-メトキシフェニルマグネシウムクロライド、4-メトキシフェニルマグネシウムヨード等が挙げられる。

本工程において用いられる (25) の量は、化合物 (24) 1 当量に対して、

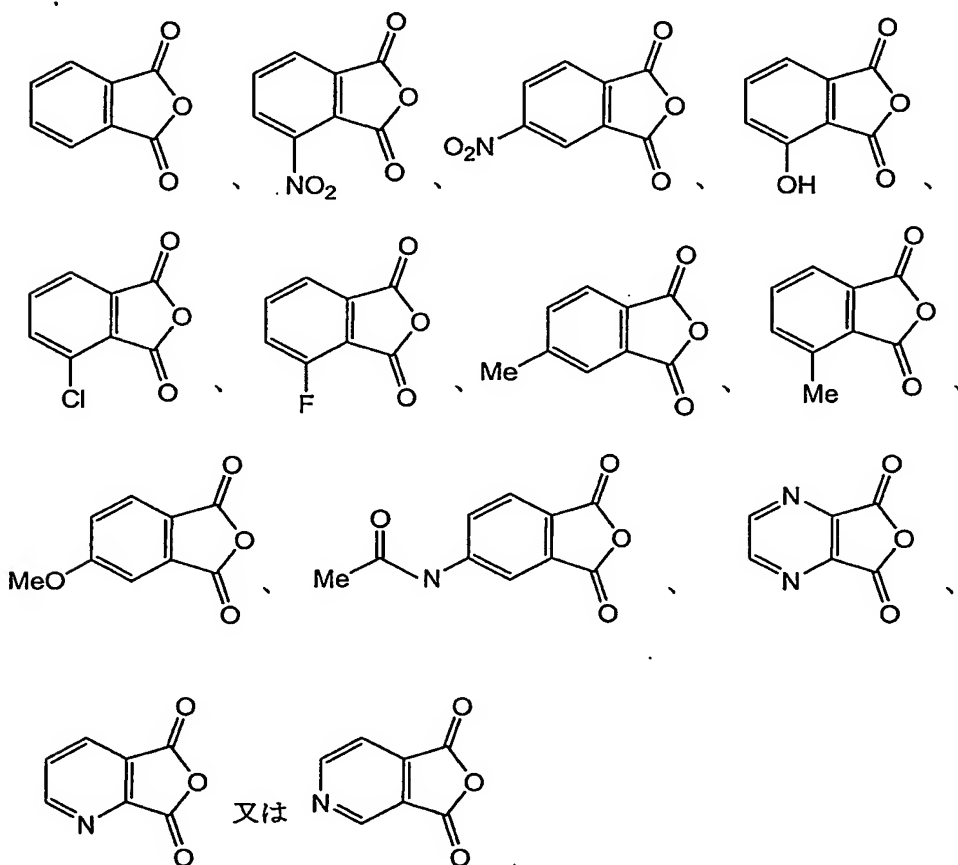
通常 1 当量乃至 過剰当量、好ましくは、1.0 乃至 1.5 当量である。

反応温度は、通常 -50 度乃至 200 度度であり、好ましくは 0 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間で
5 ある。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

また、本工程において用いられる化合物 (24) としては、例えば、式 (24-1)



10

(24-1)

等で表わされる化合物が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (26) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製

するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 1) 本工程は、化合物 (2 6) とヒドラジンとを反応させて、化合物 (2 7) を製造する方法である。

5 本工程における反応は、前記工程 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (2 7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

10 (工程 2 2) 本工程は、化合物 (2 7) の有するオキシ基を脱離基 Y^7 に変換して、化合物 (2 8) を製造する工程である。

本工程における反応は前記工程 1 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

工程 2 2 において、オキシ基を塩素原子に変換する場合には、例えば、オキシ塩化リン等を用いることができる。

15 用いられるオキシ塩化リンの量等の反応条件は、前記工程 1 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを用いることにより製造することができる。

20 このようにして得られる化合物 (2 8) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 3) 本工程は、化合物 (2 8) とヒドラジド誘導体 (7) $A_1C(O)NHNH_2$ とを反応させることにより化合物 (2 9) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 1 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

25 このようにして得られる化合物 (2 9) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 4) 本工程は、前記工程 (2 9) の有する Y_3 を除去して、化合物 (3 0) を製造する工程である。

本工程における反応は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

5 このようにして得られる化合物 (30) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 25) 本工程は、

(工程 25-1) 塩基の存在下、化合物 (30) と化合物 (10) $W-Y_4$ とを反応させて、本発明に係る化合物 (I-4) を製造するか、又は

10 (工程 25-2) 塩基の存在下、化合物 (30) と化合物 (10-1) W_p-Y_4 (各記号は前記と同様の意味を示す) で表わされる化合物とを反応させて、本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

工程 25-1 における反応は、前記工程 7-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、また、工程 25-2 における反応は、前記工程 7-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

15 このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

20 式 (I) で表される本発明に係る化合物は、通常 of 分離精製手段により容易に単離精製することができる。かかる手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が挙げられる。

25 これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

本発明に係る含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、かかる塩は、前記式 (I) で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。当該酸付加塩としては、例えば、ハロゲン化

水素酸塩（塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等）、低級アルキルスルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等）、アリールスルホン酸塩（ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、有機酸塩（フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等）又はアミノ酸塩（グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等）が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩又は有機塩基（グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等）付加塩が挙げられる。更に本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

式（I）で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、経口的に、又は非経口的に投与することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従っ

て調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。
(製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖1.6部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μ mの大きさの顆粒剤とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

これらの製剤はまた、以下に説明するように治療上有効な他の薬物を含んでもよい。

本発明の化合物は、代謝障害又は摂食障害の処置（予防又は治療）に有用な他の薬物と組み合わせて使用することができる。そのような組合せにおける個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。本発明化合物と代謝障害又は摂食障害の処置に有用な

他の薬物との組合せには、原則として代謝障害又は摂食障害の処置に有用ないかなる薬物との組合せも含まれる。

本発明の化合物はまた、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝系疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬物（以下、

- 5 「併用薬物」という）と組み合わせて使用することができる。このような薬物は、前記疾病の予防又は治療において、本発明の化合物と同時に、別々に又は順次に投与することができる。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬物と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬物とを、
- 10 投与対象に対して、同時に投与しても、別々に又は順次に投与してもよい。その際、組成物と併用薬物は別々に包装されていてもよい。それらは時間差をおいて投与してもよい。

- 併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組合せ等により適宜選択することができる。併用薬物の投与
- 15 形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の
- 20 同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物、併用薬物の順に行う投与、又はその逆の順に行う投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬物と
- 25 の配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

本発明で用いられる併用薬物としては、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬等が挙げられる。これらの併用薬物は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

上記糖尿病治療薬としては、例えば、

- 1) グリダゾン類 (glitazones) (例えば、シグリダゾン (ciglitazone)、ダル
グリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾ
ン (isaglitazone) (MCC-555)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロ
シグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL 49
5 653、CLX-0921、5-BTZD等)、GW-0207、LG-100
641、LY-300512等のPPAR (peroxisome proliferator-activated
receptor) γ アゴニスト、
- 2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン
(phenformin) 等のビグアナイド、
- 10 3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤、
- 4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベ
ンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburi
de)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジ
ド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、
- 15 トラザミド、トルブタミド等のスルホニル尿素剤、
- 5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチ
ニド (meglitinides)、
- 6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (c
amiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボ
グリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタ
チン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25, 673、MDL-73
20 , 945、MOR 14等の α -グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、
- 7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A136
88等の α -アミラーゼ阻害剤、
- 25 8) リノグリリド (linoglriride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤、
- 9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑
制剤、
- 10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグ
リドール (deriglidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラロキサン (earoxan

)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA₂アンタゴニスト、

1 1) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1 (7-36)-NH₂等のインスリン又はイン

5 スリンミメティックス、

1 2) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジ
オン、

1 3) CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、
KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPP

10 AR α / γ デュアルアゴニスト

1 4) その他のインスリン増感剤、及び

1 5) VPAC₂受容体アゴニスト、が挙げられる。

上記高脂血症治療薬としては、例えば、

1 1) コレステリルアミン、コレセヴェレム (colesevelem)、コレステポール (c
15 olestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid (登録商標)、LoCholest (登録商標)、Questran (登録商標) 等の胆汁酸吸収
促進剤、

2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フル
バスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pr
20 avastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、
シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoAレダクタ
ーゼ阻害剤、

3) HMG-CoAシンターゼ阻害剤、

4) スナトールエステル、 β -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチ
25 ミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤、

5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、
SMP-709等のACAT (アシル-CoA・コレステロールアシルトランス
フェラーゼ) 阻害剤、

6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BA

- Y-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤、
7) スクワレンシンターゼ阻害剤、
8) プロブコール等の抗酸化剤、
9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィ
5 ブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-17074
4、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (Atromid (登録商標)、Lopid (登録商標)、Tricor (登録商標) 等) 等のPPAR α アゴニスト、
10) GW-4064、SR-103912等のFXR受容体アンタゴニスト、
10 11) GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXR受
容体アゴニスト、
12) ナイアシン等のリポ蛋白質合成阻害剤、
13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤、
14) PPAR δ 部分アゴニスト
15 15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZ
D7706等の胆汁酸再吸収阻害剤、
16) GW501516、GW590735等のPPAR δ アゴニスト、
17) トリグリセリド合成阻害剤、
18) inplitapide、LAB687、CP346086等のMTTP (ミクロゾ
20 ーム性トリグリセリド輸送) 阻害剤、
19) 転写修飾因子
20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、
21) LDL (低密度リポタンパク質) 受容体誘導剤、
22) 血小板凝集阻害剤、
25 23) 5-LO (5-リポキシゲナーゼ) /FLAP (5-リポキシゲナーゼ活
性化タンパク質) 阻害剤、及び
24) ナイアシン受容体アゴニスト、が挙げられる。

上記高血圧治療薬としては、例えば

- 1) クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロ

チアジドインダパミド (indapamide) 、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系、ブメタニド (bumetanide) 、エサクリニック酸 (ethacrynic acid) 、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリウムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿

5 剤、

2) アセブトロール (acebutolol) 、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol) 、ベバントロール (bevantolol) 、ビソプロロール (bisoprolol) 、ボピンドロール (bopindolol) 、カルテオロール (carteolol) 、カルベジロール (carvedilol) 、セリプロロール (celiprolol) 、エスモロール (esmolol) 、インデノロー
10 ル (indenolol) 、メタプロロール (metaprolol) 、ナドロール (nadolol) 、ネビボロール (nebivolol) 、ペンブトロール (penbutolol) 、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol) 、チリソロール (tilisolol) 、チモロール等の β -アドレナリンブロッカー、

3) アムロジピン (amlodipine) 、アラニジピン (aranidipine) 、アゼルニジ
15 ピン (azelnidipine) 、バルニジピン (barnidipine) 、ベニジピン (benidipine) 、ベプリジル (bepridil) 、シナルジピン (cinaldipine) 、クレビジピン (clevidipine) 、ジルチアゼム (diltiazem) 、エホニジピン (efonidipine) 、フェロジピン (felodipine) 、ガロパミル (gallopamil) 、イスラジピン (isradipine) 、ラシジピン (lacidipine) 、レミルジピン (lemildipine) 、レルカニジ
20 ピン (lercanidipine) 、ニカルジピン (nicardipine) 、ジフェニピン (nifedipine) 、ニルヴァジピン (nilvadipine) 、ニモデピン (nimodepine) 、シソルジピン (nisoldipine) 、ニトレジピン (nitrendipine) 、マニジピン (manidipine) 、プラニジピン (pranidipine) 、パラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー、

25 4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril) 、デラプリル (delapril) 、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril) 、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril) 、キナプリル (quinapril) 、キナプリラット (quinapril) 、ラミプリル (ramipril) 、ペリンドプリル (perindopril) 、ペリンドロプリル (perindopri) 、カニプリル (quanipril) 、スピラプリ

- ル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、
- 5) オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril)、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、
- 5 AVE 7688、ER 4030 等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤、
- 6) テゾセンタン (tezosentan)、A 308165、YM62899 等のエンドセリンアンタゴニスト、
- 7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管拡張剤、
- 10 8) カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (prazosin)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI 6828K、RNH6270 等のアンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト、
- 9) ニブラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α/β アドレナリン
- 15 ブロッカー、
- 10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP 164、XEN 010 等の $\alpha 1$ ブロッカー、
- 11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキソ
- 20 ニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanabenz) 等の $\alpha 2$ アゴニスト、及び
- 12) アルドステロン阻害剤、が挙げられる。
- 上記抗肥満薬としては、例えば
- 1) パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラ
- 25 ミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤、
- 2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等の NE (ノルエピネフリン) トランスポーター阻害剤、
- 3) リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)

- elabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他USP5, 532, 237、USP4, 973, 587、USP5, 013, 837、USP5, 081, 122、USP5, 112, 820、USP5, 292, 736、USP5, 624, 941、USP6, 028, 084、
- 5 WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示の化合物等のCB-1 (カンナビノイド1受容体) アンタゴニスト/インバースアゴニスト、
- 4) WO01/87355、WO02/08250等を開示の化合物等のグレリンアンタゴニスト、
- 15 5) チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル) プロピル N-(ペンテニル) カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、WO02/15905に開示の化合物、O-[3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロパノール] カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト (Lazewska, D . et al. , Pharmazie, 56 : 927-32 (2001))、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al. , Arch. Pharm. (Weinheim) 334 : 45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al. , Pharmazie, 55 : 83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al. , J. Med. Chem. , 43 : 3335-43 (2000)) 等の
- 20 ヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバースゴニスト、
- 25 6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/0

94799、WO03/004027及び特開2001-226269号に開示の化合物等のMCH-1R（メラニン凝集ホルモン受容体1）アンタゴニスト、
7) MCH-2R（メラニン凝集ホルモン受容体2）アゴニスト/アンタゴニスト、

5 8) BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示の化合物等のNPY1（ニューロペプチドY Y1）アンタ
10 ゴニスト、

9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160
15 170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6, 140, 354、USP6, 191, 160、USP6, 258, 837、USP6, 313, 298、USP6, 337, 332、USP6, 329, 395、USP340, 683、USP6, 326, 375、USP6, 329, 395、USP6, 337, 332、USP6, 33
20 5, 345、EP-01010691、EP-01044970、WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01
25 /14376、WO01/85714、WO1/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/0947

- 89及びノーマンら (Norman et al.)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 43 : 4288-4312 (2000) に開示の化合物等のNPY5 (ニューロペプチドY Y5) アンタゴニスト、
- 10) ヒト組換えレプチン (PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン (アムゲン) 等のレプチン、
- 11) USP 5, 552, 524、USP 5, 552, 523、USP 5, 552, 522、USP 5, 521, 283、WO 96/23513、WO 96/23514、WO 96/23515、WO 96/23516、WO 96/23517、WO 96/23518、WO 96/23519及びWO 96/23520に
- 10 開示の化合物等のレプチン誘導体、
- 12) ナルメフェン (Revex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、WO 00/21509の開示の化合物等のオピオイドアンタゴニスト、
- 13) SB-334867A、その他WO 01/96302、WO 01/68609、WO 02/51232、WO 02/51838及びWO 03/023561に開示の化合物等のオレキシンアンタゴニスト、
- 14) BRS 3 (ボンベシン受容体サブタイプ3) アゴニスト、
- 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に
- 20 開示の化合物等のCCK-A (コレシストキニンA) アゴニスト、
- 16) GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170, 292、PD149164 (ファイザー) 等のCNTF (ciliary neurotrophic factors)、
- 17) axokine (Regeneron)、その他WO 94/09134、WO 98/22128、WO 99/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体、
- 25 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429、L-163, 255、USP 6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/049196、同2002/022637、WO 01/56592、WO 02/32888に開示の

化合物等のGHS（成長ホルモン分泌促進剤受容体）アゴニスト、

19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、W
AY161503、R-1065、YM348、その他USP3, 914, 25
0、WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、W
5 O01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02
/40456及びWO02/40457に開示の化合物等の5HT2c（セロト
ニン受容体2c）アゴニスト、

20) Mc3r（メラノコルチン3受容体）アゴニスト、

21) CHIR86036（Chiron）、ME-10142、ME-10145
10（Melacure）、その他WO99/64002、WO00/74679、WO0
1/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/
70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/05
9107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12
166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909
15、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869
、WO03/007949及びWO03/009847に開示の化合物等のMc
4r（メラノコルチン4受容体）アゴニスト、

22) シブトラミン（Meridia（登録商標）/Reductil（登録商標））及びその
塩、その他USP4, 746, 680、USP4, 806, 570、USP5,
20 436, 272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964、WO01
/27068及びWO01/62341に開示の誘導体等のモノアミン再取込み
阻害剤、

23) デキシフェンフルラミン（dexfenfluramine）、フルオレチン（fluoxetine）、その他USP6, 365, 633、WO01/27060及びWO01/
25 162341に開示のセロトニン再取込み阻害剤、

24) GLP1（グルカゴン様ペプチド1）アゴニスト、

25) トピラメート（Topiramate）（Topimax（登録商標））、

26) フィトファーム化合物57（phytopharm）（例えば、CP644, 67
3）、

- 27) ACC2 (アセチル-CoAカルボキシラーゼ2) 阻害剤、
28) AD9677/TAK677 (大日本製薬/武田薬品)、CL-316、
243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-
196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、
5 W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、S
R59119A、その他USP5705515、USP5451677、WO0
1/74782及びWO02/32897、に開示の化合物等の β 3 (アドレナ
リン受容体3) アゴニスト、
29) DGAT1 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1) 阻害剤
10 、
30) DGAT2 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2) 阻害剤
、
31) カルレニン (Cerulenin)、C75等のFAS (脂肪酸シンター
ゼ) 阻害剤、
15 32) テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (z
aprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリ
ノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、
及びシロミラスト (cilomilast) 等のPDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、
33) KB-2611 (KaroBioBMS)、その他WO02/15845、特開
20 2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモン β アゴニスト、
34) フィタン酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5,
5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル] 安息香酸 (T
TNPB)、レチノイン酸 (retinoic acid)、その他WO99/00123に
開示の化合物等のUCP (uncoupling protein)-1、2又は3アクチベーター
25 35) オレオイルエストロン (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Resea
rch, 9:202-9 (2001)に開示) 等のアシルエストロゲン、
36) グルココルチコイドアンタゴニスト、
37) BVT3498、BVT2733、その他WO01/90091、WO0
1/90090、WO01/90092に開示の化合物等の11- β HSD1

- (11- β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型) 阻害剤、
38) SCD1 (ステアロイル-CoAデサチュラーゼ1) 阻害剤、
39) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジ
ド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01
5、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/
K364、VIP0177、SDZ274-444、その他WO03/0044
98、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128
、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530
、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593
10、WO03/000180及びWO03/000181に開示の化合物等のDP
-
IV (ジペプチジルペプチダーゼIV) 阻害剤、
40) テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical (登録商標))、Trito
nWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (tea saponi
15 n)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate
)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクト
ン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトンA (ebelactone
A)、エベラクトンB (ebelactoneB)、RHC80267、その他WO01/
77094、USP4, 598, 089、USP4, 452, 813、USP5
20, 512, 565、USP5, 391, 571、USP5, 602, 151、U
SP4, 405, 644、USP4, 189, 438及びUSP4, 242, 4
53に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤、
41) 脂肪酸トランスポーター阻害剤、
42) ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤、
25 43) グルコーストランスポーター阻害剤、
44) ホスフェートトランスポーター阻害剤
45) メラノタンII、その他WO99/64002及びWO00/74679
9に開示の化合物等のメラノコルチンアゴニスト
46) メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト

47) ガラニンアンタゴニスト

48) CCKアゴニスト

49) コルチコトロピン放出ホルモン

50) PDE3 (ホスホジエステラーゼ3B) アゴニスト

5 が、挙げられる。

本発明の化合物は、上記併用薬物の1種又は2種以上と組み合わせることができ、本発明の化合物と、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群より選ばれる1種又は2種以上の薬物との併用は、代謝系疾患の予防又は治療に有用である。そして、特に高血圧治療薬及び抗肥満薬に加えて、更に糖尿病治療薬又は高脂血症治療薬を本発明の化合物と組み合わせることにより、相乗的に代謝系疾患の予防又は治療効果を奏することになる。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて投与する。また、非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与する。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

20 (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例における薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilicagel 160F245 (Merck) を、検出器としてUV検出器を用いて行った。

25 カラム用シリカゲルとしてWakogel™ C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしてLC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。マススペクトルは、Quattro II (マイクロマス社製) を用いてエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) により測定した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、G e m i n i - 2 0 0 (2 0 0 M H z ; V a r i a n) 、 G e m i n i - 3 0 0 (3 0 0 M H z ; V a r i a n) 、 M e r c u r y 4 0 0 (4 0 0 M H z ; V a r i a n) 又は I n o v a 4 0 0 (4 0 0 M H z ; V a r i a n) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を p p m で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

i - B u : イソブチル基

n - B u : n - ブチル基

10 t - B u : t - ブチル基

M e : メチル基

E t : エチル基

P h : フェニル基

i - P r : イソプロピル基

15 n - P r : n - プロピル基

C D C l ₃ : 重クロロホルム

C D ₃ O D : 重メタノール

D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

20 s : シングレット

d : ダブルレット

d d : ダブルダブルレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

25 b r : ブロード

q : カルテット

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

(実施例 1)

2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピ
ラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジオキソプロピル酸 エチルエステルの

5 合成

4-メトキシアセトフェノン 7.51 g (0.05 mol) 及びジエチルオ
キサレート 8.77 g (0.06 mol) の DMF 溶液 (200 ml) に氷冷下、
65% 油性水素化ナトリウム 4.00 g (0.10 mol) を加えた後、窒素雰
囲気下、100 度で一晩攪拌した。反応液に 2N 塩酸水溶液を添加し、酢酸エチ
ルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮
した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキ
サン：酢酸エチルエステル=2：1）により精製し 4-(4-メトキシフェニ
ル)-2,4-ジオキソプロピル酸 エチルエステル 12.52 g (収率：10
0%) を黄色固体として得た。

15 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエ ステルの合成

得られた 4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジオキソプロピル酸 エチル
エステル 7.12 g (28.44 mmol) のエタノール溶液 (50 ml) にヒ
ドラジン 1.52 ml (31.28 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時
間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄
し、5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル
エステル 6.76 g (収率：96%) を白色固体として得た。

[5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール の合成

25 得られた 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸
エチルエステル 2.31 g (9.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30
ml) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 890 mg (18.8 mmol)
を加え、反応液を氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液
を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し

た。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、[5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール 1.67 g (収率: 87%) を白色固体として得た。

5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドの合

5 成

得られた [5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール 1.67 g (8.20 mmol) のクロロホルム溶液 (30 ml) に、二酸化マンガン 4.06 g (41.0 mmol) を加え、80度で8時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、減圧下濃縮し 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド 762 mg (収率: 44%) を白色固体として得た。

2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンの合成

得られた 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド 202 mg (1.00 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモヒドラジド 66 mg (1.10 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 151 mg (1.10 mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンの粗精製物を 200 mg 得た。

4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イルフェノールの合成

得られた 2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン 200 mg のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1 M ジクロロメタン溶液 4 ml (4.00 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イルフェノールの粗精製物を 124 mg 得た。

表題化合物の合成

得られた4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル-
フェノール 53 mg (0.25 mmol) に1-(3-クロロフェニル)-ピペ
リジン塩酸塩及び炭酸カリウム 53 mg (0.28 mmol) を加え80度で2
5 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム：メタノール=10：1) により精製し、表題化合物 12 mg
(収率：14%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (m, 4H), 1.62 (m, 6H),
10 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 7.0
0 (dd, 2H, J=2.8, 8.8 Hz), 7.89 (dd, 2H, J=2.
8 Hz, 8.8 Hz), 9.29 (d, 1H, J=5.6 Hz), 9.43 (s,
1H)

ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]⁺

15 (実施例2)

2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・トリフルオロ酢酸
塩

20 2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1,
5-d] [1, 2, 4] トリアジン・塩酸塩の合成

実施例1で得られた4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-
2-イル-フェノール及び参考例1で得られた1-tert-ブトキシカルボニ
ル-4-クロロ-ピペリジンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方
25 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより2-[4-(1-tert-ブ
トキシカルボニル-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-
d] [1, 2, 4] トリアジンを得た。次いで、2-[4-(1-tert-ブ
トキシカルボニル-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-
d] [1, 2, 4] トリアジンの有するBoc基を文献記載の方法 (例えば、ブ

ロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス・・・) に記載の方法、これに準じた方法により除去して、2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン・塩酸塩を得た。

5 表題化合物の合成

2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン・塩酸塩 66 mg (0.2 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) にシクロペンタノン 20 μ l (0.24 mmol) 及び塩化亜鉛 16 mg (0.12 mmol)、シアノホウ素化ナトリウム 20 mg (0.3 mmol) を加え、室温で、一晚時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル: H₂O = 10% - 95%、グラジェント) で精製することにより表題化合物 (4 mg, 4%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (m, 2H), 1.60 (br, 5H), 2.10 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.85 (br, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (dd, 2H, J=2.7, 8.6 Hz), 7.92 (dd, 2H, J=2.7 Hz, 8.6 Hz), 9.27 (d, 1H, J=5.6 Hz), 9.42 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 364 [M+H]⁺

(実施例 3)

3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン

実施例 3 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに、4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (br, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.74 (d, 2H,

$J = 8.8 \text{ Hz}$), 9.24 (d, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 9.37 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 352 [M+H]⁺

(実施例4)

5 3-エチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

実施例4の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに、4'-メトキシブチロフェノンを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (t, 3H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.40 (m, 2H), 1.62 (br, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.40 (m, 6H), 2.98 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.08 (dd, 2H, $J = 2.8, 8.4 \text{ Hz}$), 7.67 (dd, 2H, $J = 2.8, 8.4 \text{ Hz}$), 9.27 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 9.37 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 366 [M+H]⁺

(実施例5)

20 7-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

実施例5の化合物は、実施例1で得られた5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (br, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.49 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.04 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (dd, 2H, $J = 2.0, 6.8 \text{ Hz}$), 7.92 (dd, 2H, $J = 2.0, 6.8 \text{ Hz}$), 9.23 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 352 [M+H]⁺

(実施例6)

7-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

- 5 実施例6の化合物は、実施例1で得られた5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりに5-メチルイソキサゾール-3-カルボヒドラジドを用いて実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 4.08 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10 (s, 2H), 7.96 (dd, 2H, $J=2.4, 7.2\text{ Hz}$), 9.35 (s, 1H)
ESI-MS (m/e): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (実施例7)

7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

- 20 実施例7の化合物は、実施例1で得られた5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (br, 2H), 1.65 (br, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 4.08 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.06 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.61 (dd, 2H, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$), 9.28 (s, 1H)
25 ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例8)

3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)

シ) ーフェニルー3 a Hーピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例 8 の化合物は、4' ーメトキシアセトフェノンの代わりに 4' ーメトキシプロピオフェノン、ホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (m, 2H), 1. 60 (br, 4H), 2. 05 (m, 2H), 2. 50 (m, 6H), 2. 52 (s, 3H), 4. 08 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7. 00 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 04 (s, 1H), 7. 60 (m, 3H), 7. 96 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 60 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 9)

3ーメチルー2ー[4ー(3ーピペリジンー1ーイルプロポキシ)ーフェニル]7ー(ピリジンー3ーイル)ー3 a Hーピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4]

トリアジン

実施例 9 の化合物は、4' ーメトキシアセトフェノンの代わりに 4' ーメトキシプロピオフェノン、ホルミルヒドラジドの代わりにニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60 (br, 6H), 2. 02 (m, 2H), 2. 42 (m, 6H), 2. 58 (s, 3H), 4. 08 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7. 02 (d, 2H, $J=2.4\text{ Hz}$), 7. 52 (m, 1H), 7. 79 (d, 2H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8. 81 (m, 1H), 8. 94 (m, 1H), 9. 25 (s, 1H), 9. 89 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 10)

6ー[4ー(3ーピペリジンー1ーイルプロポキシ)ーフェニル]ー[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブチル酸エチル エステルの合成

4-メトキシアセトフェノン 15.02 g (0.10 mol) 及びエチルグリオキサレートの45%トルエン溶液(25 ml)を100度で一晩攪拌した。

- 5 反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルエステル=2：1)により精製し2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブチル酸エチルエステル 20.62 g (収率：82%)を黄色油状物として得た。

6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン-3-オールの合成

- 10 得られた2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブチル酸エチルエステル 20.62 g (82.0 mmol)のエタノール溶液(50 ml)にヒドラジン 4.91 ml (98.0 mmol)を加えた後、反応液を60度で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン-3-オール 16.18 g (収率：80%)を白色固体として得た。

3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジンの合成

- 得られた6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン-3-オール 10.00 g (49.5 mmol)に氷冷下、オキシ塩化リン 50 mlを加え、反応液を還流下6時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン 4.41 g (収率：40%)の白色固体として得た。

6-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾール[4,3-b]ピ リダジンの合成

- 25 得られた3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン 4.41 g (20.0 mmol)のキシレン溶液(5 ml)にホルモヒドラジド 1.80 g (30.0 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 4.13 g (30.0 mmol)を加えた後、還流下で2時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウム

にて乾燥後、減圧下に濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝１：２）により精製し、６－（４－メトキシフェニル）－[１，２，４] トリアゾール [４，３－ｂ] ピリダジン１．２３ｇ（収率：２７％）を得た。

5 ４－[１，２，４] トリアゾロ [４，３－ｂ] ピリダジン－６－イルフェノールの合成

得られた６－（４－メトキシフェニル）－[１，２，４] トリアゾール [４，３－ｂ] ピリダジン１０７ｍｇ（０．４７ｍｍｏｌ）のクロロホルム溶液（４ｍｌ）に三臭化ホウ素１Ｍジクロロメタン溶液１．５ｍｌ（１．５０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、４－[１，２，４] トリアゾロ [４，３－ｂ] ピリダジン－６－イルフェノールの粗精製物を９０ｍｇ得た。

表題化合物の合成

15 得られた４－[１，２，４] トリアゾロ [４，３－ｂ] ピリダジン－６－イルフェノール３４ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）に１－（３－クロロプロピル）－ピペリジン塩酸塩９５ｍｇ（０．４８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム６６ｍｇ（０．４８ｍｍｏｌ）を加え８０度で２時間攪拌した。

20 反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）により精製し、表題化合物６ｍｇ（収率：１０％）を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : １．６０ (br, 6H), ２．００ (m, 2H), ２．４２ (m, 6H), ４．１０ (t, 2H, J=6.0Hz), ７．０５ (d, 2H, J=8.8Hz), ７．５６ (d, 1H, J=9.6Hz), ７．９２ (d, 2H, J=9.2Hz), ８．１４ (d, 1H, J=9.2Hz), ９．１１ (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]⁺

(実施例 11)

７－メチル－６－[４－（３－ピペリジン－１－イルプロポキシ）－フェニ

ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 11 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (br, 8H), 2.07 (br, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 12)

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 12 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 4.10 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 13)

25 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 13 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにトリフルオロ酢酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$)

5 ESI-MS (m/e) : 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 14)

3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

10 実施例 14 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにピバル酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 1.68 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 15)

20 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

25 実施例 15 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.03 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.11 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (m, 4H), 7.97 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$), 8.88 (d, 2H, J

= 7.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 414 [M+H]⁺

(実施例 16)

5 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 16 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに 2-ピコリン酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色固体として得られた。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H),
2.45 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, J=6.8 Hz), 7.05 (d,
2H, J=8.8 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J=10.0 Hz),
7.91 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.98 (d, 2H, J=8.8 Hz),
8.21 (d, 1H, J=10.0 Hz), 8.51 (d,
15 1H, J=6.4 Hz), 8.89 (dd, 1H, J=1.6, 4.4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 415 [M+H]⁺

(実施例 17)

20 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 17 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H),
2.42 (m, 4H), 4.11 (t, 2H, J=6.4 Hz), 7.06 (d,
2H, J=10.0 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, J=10.0 Hz),
7.97 (d, 2H, J=10.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J=10.0 Hz),
8.75 (dd, 1H, J=2.0, 4.8 Hz),
8.83 (d, 1H, J=8.0 Hz), 9.86 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 415 $[M+H]^+$

(実施例18)

7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

- 5 実施例18の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例10で得られた3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色油状物として得られた。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.11 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.06 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 428 $[M+H]^+$

- 15 (実施例19)

6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5H-フラン-2-オンの合成

- 20 2-オンの合成

4-メトキシフェニルアセトン16.42g (0.10mol) 及びグリオキシル酸の45%水溶液(19.4ml, 0.11mol)を100度で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5H-フラン-2-オンの粗精製物を得た。

- 25 5-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリダジン-3-オールの合成

得られた5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5H-フラン-2-オンの粗精製物のエタノール溶液(50ml)にヒドラジン5.27ml (105.0mmol)を加えた後、反応液を60度で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-

(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリダジン-3-オール 9.66 g (収率: 45%) を白色固体として得た。

6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジンの合成

得られたピリダジン体 5.92 g (27.4 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン 30 ml を加え、反応液を還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジン 3.91 g (収率: 61%) の白色固体として得た。

10 7-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの合成

得られた 6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジン 352 mg (1.5 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモヒドラジド 135 mg (2.25 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 310 mg (2.25 mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 1: 2) により精製し、7-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン 75 mg (収率: 21%) を得た。

20 4-(6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-7-イル)-フェノールの合成

得られた 7-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン 107 mg (0.47 mmol) のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1M ジクロロメタン溶液 1.5 ml (1.41 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-7-イル)-フェノールの粗精製物 68 mg を得た。

表題化合物の合成

得られた4-(6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-7-イル)-フェノール68mg (0.3mmol) に1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩89mg (0.45mmol) 及び炭酸カリウム124mg (0.90mmol) を加え80度で2時間攪拌した。

- 5 反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) により精製し、表題化合物79mg (収率：75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.11 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.06 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$) 7.48 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例20)

3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例20の化合物は、実施例19で得られた6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 4.07 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.84 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例21)

6-メチル-3-フェニル-4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例21の化合物は、実施例19で得られた6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズ

ヒドラジドを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 4.08 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.02 (d, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.50 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.52 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 22)

10 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

8-(4-メトキシフェニル)-6H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-オンと5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピリド[2, 3-d]ピリダジ

15 ン-8-オンの混合物の合成

バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー (Bio organic & Medicinal Chemistry)、第10巻、第2461-2470頁(2002年)に記載の方法により得られた2-(4-メトキシベンゾイル)-ニコチン酸と3-(4-メトキシベンゾイル)-ピリジン-

20 2-カルボン酸の混合物1.91g (7.4mmol)のエタノール溶液(20ml)にヒドラジン0.45ml (8.9mmol)を加えた後、反応液を60度で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、8-(4-メトキシフェニル)-6H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-オンと5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-オンの混合物として1.58g (収率: 84%)を白色固体として得た。

5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンと8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンの混合物の合成

得られた 8-(4-メトキシフェニル)-6H-ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-オンと 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-オンの混合物 5.05 g (20 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン 25 ml を加え、反応液を還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンと 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンの混合物 1.72 g (収率: 86%) を白色固体として得た。

- 10 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンと 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの混合物の合成

得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンと 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンの混合物 272 mg (1.0 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモヒドラジド 91 mg (1.5 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 206 mg (1.5 mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンと 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの混合物を得た。

- 20 4-(ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノールと 4-(ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノールの混合物の合成

得られた 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンと 6-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの混合物のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1 M ジクロロメタン溶液 1.

5 ml (1.5 mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジーン-6-イル)-フェノールと4-(ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジーン-6-イル)-フェノールの粗精製物101 mgを得た。

表題化合物の合成

得られた4-(ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジーン-6-イル)-フェノールと4-(ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジーン-6-イル)-フェノールの粗精製物101 mg (0.38 mmol)に1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩115 mg (0.58 mmol)及び炭酸カリウム158 mg (1.14 mmol)を加え80度で2時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：1)により精製し、表題化合物5 mg (収率：34%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.12 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 9.04 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.08 (s, 1H), 9.12 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例23)

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジーン

実施例23の化合物は、実施例22で得られた8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又

はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H),
2.60 (m, 4H), 4.15 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.11 (d,
2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 8.
5 30 (d, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.52 (dd, 2H, $J=2.0, 6.$
0 Hz), 9.21 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 24)

3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-
10 3-イルメトキシ]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

6-クロロ-3-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジ
ンの合成

(4-クロロフタラジン-1-イル)-ヒドラジン 194 mg (1.0 mm
15 o l) 及びトリエチルアミン 182 μl (1.3 mm o l) のキシレン溶液 (1
0 ml) に塩化ベンゾイル 128 μl (1.1 mm o l) を加えた後、還流下で
一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルム
で抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮すること
により 6-クロロ-3-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フ
20 タラジン 208 mg (収率: 74%) を黄色固体として得た。

表題化合物の合成

得られた 6-クロロ-3-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]
a]フタラジン 56 mg (0.20 mm o l) のジメチルホルムアミド (3 m
l) 溶液に [6-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピリジン-3-イ
25 ル]-メタノール 53 mg (0.24 mm o l) 及び 65% 油性水素化ナトリウ
ム 10 mg (0.20 mm o l) を加えた後、窒素雰囲気下、80 度で一晩攪拌し
た。反応液に 2N 塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を
飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。減圧濃縮し、得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル=

2 : 1) により精製し表題化合物を 6 mg (収率: 65%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 6H), 2.52 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.94 (t, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.37 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.70 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 25)

10 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン
2-(4-メトキシフェニル)-安息香酸の合成

無水フタル酸 14.81 g (0.10 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (200 ml) に -78°C で 4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドの 1M ジエチルエーテル溶液 100 ml (0.11 mol) を滴下し室温で一晩攪拌した。
 15 反応液に 1N 塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=1:2) により精製し、2-(4-メトキシフェニル)-安息香酸 25.63 g (収率: 100%) を黄色油状物として得た。

20 4-(4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オンの合成

得られた 2-(4-メトキシフェニル)-安息香酸 17.33 g (67.6 mmol) のエタノール溶液 (100 ml) にヒドラジン 4.10 ml (81.2 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、4-(4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン 9.46 g (収率: 55%) を白色固体として得た。

25 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジンの合成

得られた 4-(4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン 95.

0.5 g (2.0 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン 25 ml を加え、反応液を還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン 4.00 g (収率: 74%) の白色固体として得た。

6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジンの合成

得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン 271 mg (1.0 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にベンズヒドラジド 163 mg (1.2 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 165 mg (1.2 mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し 6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジンの粗精製物 350 mg を得た。

4-(3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イル)-フェノールの合成

得られた 6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン 305 mg のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1M ジクロロメタン溶液 1.5 ml (1.5 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イル)-フェノールの粗精製物 400 mg を得た。

表題化合物の合成

得られた 4-(3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イル)-フェノール 35 mg (0.1 mmol) に 1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩 30 mg (0.15 mmol) 及び炭酸カリウム 42 mg (0.30 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム：メタノール＝１０：１)により精製し、表題化合物１０ｍｇ
(収率：２２％)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.14 (m, 2H),
2.60 (m, 4H), 4.15 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.09 (d,
5 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (t, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.94 (m, 2H), 8.
49 (d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.80 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 26)

10 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリ
ジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 26 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシ
シフェニル)-フタラジン及びニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と
同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄
15 色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.12 (m, 2H),
2.45 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.46 (m, 2H), 7.
64 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (m, 2H), 7.98 (m, 2
20 H), 8.70 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.79 (m, 2H)
ESI-MS (m/e) : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 27)

25 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリ
ジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 27 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシ
シフェニル)-フタラジン及び 2-ピコリン酸ヒドラジドを用いて、実施例 25
と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより
として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.07 (m, 2H),

2. 50 (m, 4H), 4. 13 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7. 09 (m, 2H), 7. 39 (m, 1H), 7. 65 (m, 2H), 7. 75 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 85 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 97 (m, 2H), 8. 47 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8. 85 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 465 $[M+H]^+$

(実施例 28)

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン

実施例 28 の化合物は、実施例 22 で得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60 (br, 8H), 2. 05 (m, 2H), 2. 4 (m, 4H), 4. 12 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7. 09 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7. 52 (m, 3H), 7. 80 (m, 1H), 8. 05 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 52 (dd, 2H, $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$), 9. 06 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 9. 11 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 465 $[M+H]^+$

(実施例 29)

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン

実施例 29 の化合物は、実施例 22 で得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d] ピリダジンをを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60 (br, 8H), 2. 10 (m, 2H),

2. 50 (m, 4H), 4. 25 (m, 2H), 7. 09 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7. 60 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7. 69 (m, 2H), 8. 27 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 9. 11 (s, 1H), 9. 22 (d, 1H, $J=6.0$ Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 389 $[M+H]^+$

(実施例30)

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン

10 実施例30の化合物は、実施例22で得られた5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60 (br, 8H), 2. 05 (m, 2H),

15 2. 50 (m, 4H), 2. 86 (s, 3H), 4. 12 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 7. 07 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7. 78 (m, 1H), 7. 98 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8. 97 (dd, 1H, $J=1.6, 8.0$ Hz), 9. 08 (m, 1H)

ESI-MS (m/e) : 403 $[M+H]^+$

20 (実施例31)

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン

25 実施例31の化合物は、実施例22で得られた8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60 (br, 8H), 2. 05 (m, 2H),

2. 50 (m, 4H), 2. 87 (s, 3H), 4. 11 (t, 2H, $J=6.$

4 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.64 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.4 Hz), 9.17 (dd, 1H, J=2.0, 4.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

5 (実施例 32)

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 32 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.12 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.74 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.96 (m, 2H), 8.75 (d, 1H, J=8.0 Hz), 9.03 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 388 [M+H]⁺

(実施例 33)

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 33 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより得られた

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 4.14 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.72 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.93 (m, 2H), 8.73 (d, 1H, J=7.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 402 $[M+H]^+$

(実施例 34)

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフル
オロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

- 5 実施例 34 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにトリフルオロ酢酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.13 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.09 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.84 (m, 1H), 8.00 (t, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.81 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 456 $[M+H]^+$

- 15 (実施例 35)

3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

- 20 実施例 35 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりに、ピバル酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (br, 8H), 1.65 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.13 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.08 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (m, 1H), 7.87 (t, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.72 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 444 $[M+H]^+$

(実施例 36)

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 36 の化合物は、実施例 10 で得られた 4-[1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン-6-イル-フェノールを用いて、実施例 10 及び実
5 施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (br, 2H), 1.63 (br, 5H), 1.91 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.43 (br, 1H),
2.59 (br, 1H), 2.85 (br, 2H), 4.47 (br, 1H),
10 7.04 (d, 2H, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=9.5\text{ Hz}$), 9.10 (s, 1H)

ESI-MS(m/e): 364 [$m+H$] $^+$

(実施例 37)

15 6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 37 の化合物は、実施例 10 で得られた 4-[1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン-6-イル-フェノール及び実施例 2 で用いたシクロ
ペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様
20 の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄
色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (m, 2H), 1.89 (m, 4H),
2.05 (m, 4H), 2.22 (br, 2H), 2.59 (br, 1H), 2.
64 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 7.03
25 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.
90 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J=9.5\text{ Hz}$),
9.10 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 350 [$M+H$] $^+$

(実施例 38)

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例38の化合物は、実施例10で得られた3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジド
5 を用いて、実施例10及び実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (br, 2H), 1.65 (br, 4H), 1.88 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.38 (br, 2H),
2.52 (br, 1H), 2.83 (br, 2H), 2.86 (s, 3H), 4.
10 44 (br, 1H), 7.05 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例39)

15 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
7-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例39の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例10及び実施例2と同様の方法、これに準
20 じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (m, 2H), 1.56 (m, 2H),
1.71 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.4
0 (s, 3H), 2.30 (br, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.84
(br, 2H), 4.42 (br, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$)
25 z), 7.45 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例40)

7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2,

4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 40 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (br, 8H), 2.06 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.65 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.10 (s, 1H)

10 ESI-MS (m/e): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 41)

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

15 実施例 41 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (br, 2H), 1.61 (br, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.39 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.83 (br, 2H), 2.84 (s, 3H), 4.42 (br, 1H), 7.06 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.58 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (実施例 42)

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 42 の化合物は、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 6 (m, 2H) , 1. 4 7 (m, 2H) ,
 1. 5 7 (m, 2H) , 1. 7 2 (m, 2H) , 1. 9 0 (m, 4H) , 2. 0
 8 (m, 2H) , 2. 4 2 (br, 1H) , 2. 5 0 (s, 3H) , 2. 8 6
 (br, 2H) , 4. 4 2 (br, 1H) , 7. 0 2 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$) ,
 5 7. 2 7 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$) , 7. 8 6 (d, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$) , 9. 0 4 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 378 [M+H]

(実施例 4 3)

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
 10 3, 6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 4 3 の化合物は、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用い
 て、実施例 1 9 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
 とを組み合わせることにより、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 5 7 (m, 4H) , 1. 7 3 (m, 2H) ,
 15 1. 9 2 (m, 4H) , 2. 1 1 (m, 2H) , 2. 3 5 (m, 1H) , 2. 5
 0 (s, 3H) , 2. 6 2 (m, 2H) , 2. 8 3 (s, 3H) , 2. 8 7 (m,
 2H) , 4. 4 2 (br, 1H) , 7. 0 1 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$) , 7.
 2 6 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$) , 7. 7 9 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

20 (実施例 4 4)

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
 ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 4 4 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシ
 フェフェニルアセトアルデヒドを用いて、実施例 1 9 及び実施例 2 と同様の方法、
 25 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体とし
 て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 4 3 (br, 2H) , 1. 6 2 (br, 5
 H) , 1. 9 0 (m, 4H) , 2. 0 5 (m, 2H) , 2. 3 8 (br, 1H) ,
 2. 5 5 (br, 1H) , 2. 8 3 (br, 2H) , 4. 4 2 (br, 1H) ,

7. 07 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7. 59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8. 14 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8. 65 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 9. 10 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 364 $[M+H]^+$

5 (実施例 45)

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 45 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンをを用いて、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 70 (m, 2H), 1. 88 (m, 4H), 2. 05 (m, 4H), 2. 19 (br, 2H), 2. 65 (m, 2H), 2. 76 (m, 1H), 4. 43 (br, 1H), 7. 07 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7. 59 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8. 14 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8. 65 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 9. 10 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 350 $[M+H]^+$

(実施例 46)

20 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 46 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを用いて、実施例 25 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 44 (br, 2H), 1. 69 (br, 4H), 1. 91 (m, 4H), 2. 08 (m, 2H), 2. 40 (br, 2H), 2. 56 (br, 1H), 2. 85 (br, 2H), 4. 45 (br, 1H), 7. 10 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7. 58 (d, 2H, $J=9.8$ Hz), 7. 76 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7. 96 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 8. 76 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 9. 06 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 414 $[M+H]^+$

(実施例 47)

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

- 5 実施例 47 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.40 (br, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.86 (br, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.46 (br, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.92 (q, 2H, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.72 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e) : 428 $[M+H]^+$

(実施例 48)

6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

- 20 実施例 48 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジンの代わりに、1-(3-クロロプロピル)ピロリジンを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (br, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 4.14 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.11 (s, 1H).

ESI-MS (m/e) : 324 $[M+H]^+$

(実施例 49)

3-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 49 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシ
 5 シフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジ
 ドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
 組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (br, 6H), 2.04 (m, 4H),
 2.50 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, $J=6.$
 10 4 Hz), 7.06 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=$
 8.8 Hz), 8.07 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.62 (d, 1H,
 $J=2.0$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 50)

15 7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 50 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシ
 シフェニルアセトアルデヒドを、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジ
 ドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 19 及び実
 20 施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (m, 2H), 1.93 (m, 4H),
 2.05 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.65 (br, 2H), 2.
 77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.42 (br, 1H), 7.06
 25 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.
 07 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)

ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 51)

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-

3-メチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 5 1 の化合物は、実施例 1 0 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンをを用いて、実施例 1 0 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 7 2 (m, 2H), 1. 9 0 (m, 4H), 2. 0 6 (m, 4H), 2. 2 0 (br, 2H), 2. 6 4 (m, 2H), 2. 7 6 (m, 1H), 2. 8 6 (s, 3H), 4. 4 4 (br, 1H), 7. 0 5 (d, 2H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7. 5 1 (d, 2H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7. 9 4 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8. 0 8 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 5 2)

6-[4-(1-シクロブチルーピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
15 [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 5 2 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンをを用いて、実施例 2 5 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 6 2 (br, 2H), 1. 9 0 (br, 4H), 2. 0 5 (m, 4H), 2. 2 1 (m, 2H), 2. 6 7 (br, 2H), 2. 7 7 (br, 1H), 4. 4 7 (br, 1H), 7. 0 9 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 5 9 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 7 6 (q, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$), 7. 9 6 (q, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 8. 7 6 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 9. 0 6 (s, 1H)
ESI-MS (m/e) : 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 5 3)

6-[4-(1-シクロブチルーピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
7-メチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 53 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 で用いたシクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 2 及び実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (br, 2H), 2.76 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 54)

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 54 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 42 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物質として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 2.06 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 7.02 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=4.4\text{ Hz}$), 9.04 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 55)

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3, 6-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 55 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物質として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H),
 2.05 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.6
 6 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.40 (b
 r, 1H), 7.02 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (d, 2H, J
 5 =8.4 Hz), 7.79 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 56)

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-
3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

10 実施例 56 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、
 実施例 47 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
 ことにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (m, 2H), 1.93 (m, 4H),
 2.07 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.7
 15 9 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.48 (b r, 1H), 7.09
 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
 71 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.92 (q, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$),
 8.72 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 (実施例 57)

6-{4-[3-(2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) プロポキシ]-
フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

25 実施例 57 の化合物は、1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わ
 りに、1-(3-クロロプロピル)-2, 6-ジメチルピペリジン塩酸塩を用い
 て、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わ
 せることにより、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.2
 5-1.37 (2H, m), 1.53-1.65 (4H, m), 1.91-1.
 98 (2H, m), 2.48 (2H, b r), 2.94-3.00 (2H, m),

4. 03 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7. 04 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 57 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 7. 93 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8. 15 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 9. 11 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 366 $[M+H]^+$

5 (実施例58)

6- {4- [3- (2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] -
フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例58の化合物は、1- (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、1- (3-クロロプロピル) -2, 5-ジメチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0. 99 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1. 36-1. 42 (2H, m), 1. 70 (2H, br), 1. 95-2. 10 (2H, m), 2. 55-2. 63 (1H, m), 2. 74-2. 83 (1H, m),
 15 3. 03-3. 12 (2H, m), 4. 08-4. 15 (2H, m), 7. 06 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7. 57 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7. 92 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8. 14 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 9. 11 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 352 $[M+H]^+$

20 (実施例59)

N-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミド

25 エチル-6- (4-メトキシフェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキシレートの合成

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、第30巻、第239-249頁 (1987年) に記載の方法により得られた3-ヒドラジノ-6- (4-メトキ

シフェニル) ピリダジン 2.16 g (10.0 mmol) のジオキサン溶液 (20 ml) にトリエチルアミン 2.09 ml (15.0 mmol) 及びエチルオキサリルクロリド 1.23 ml (11.0 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣に酢酸 (10 ml) を加え 120℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 1 : 4) により精製しエチル 6-(4-メトキシフェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキシレート 615 mg (収率: 21%) を得た。

10 6-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミドの合成

エチル 6-(4-メトキシフェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキシレート 307 mg (0.97 mmol) のメタノール溶液にメチルアミンメタノール溶液 (3 ml) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1M ジクロロメタン溶液 2 ml (2.00 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し 6-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミドの粗精製物を 65 mg 得た。

表題化合物の合成

6-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミド 65 mg (0.24 mmol) に 1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩 96 mg (0.48 mmol) 及び炭酸カリウム 66 mg (0.48 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) により精製し、表題化合物 61 mg (収率: 64%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41-1.49 (2H, m), 1.58-1.

6.3 (5H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.42 (3H, s),
 2.50 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.16 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, br),
 5 7.99 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 395 $[M+H]^+$

(実施例60)

10 3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

15 実施例60の化合物は、実施例59で得られたエチルー6-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを用いて、メチルアミンの代わりに、ピペリジンを用いて実施例59と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42–1.81 (14H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.40–2.58 (4H, m), 3.65 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/e): 449 $[M+H]^+$

(実施例61)

25 6-[4-(3-メチルピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例61の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピペリジン塩酸塩を用いて、実施例10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

とにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.22-1.33 (2H, m), 1.55-1.68 (4H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 4.09 (2H, br), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 62)

6-(4-{3[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例 62 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(3S)-1-(3-クロロプロピル)-3-フルオロピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (2H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.00-2.07 (2H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.49 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=9.8, 0.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例 63

6-{4-[3-(3-メチルピペリジン-1-イル)プロポキシ]}-フェニル}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例 63 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピペリジン塩酸塩を用いて、実

施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.53–1.76 (5H, m), 1.76–1.90 (2H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=13.5\text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 64)

6 – {4 – [3 – (4-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] – フェニル} – [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 64 の化合物は、1 – (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、1 – (3-クロロプロピル) – 4-フルオロピペリジン塩酸塩を用いて、
15 実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–2.05 (7H, m), 2.37–2.47 (2H, m), 2.52–2.66 (4H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=9.8, 0.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 65)

6 – {4 – [3 – (3-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] – フェニル} – [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

25

実施例 65 の化合物は、1 – (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、1 – (3-クロロプロピル) – 3-フルオロピペリジン塩酸塩を用いて、
実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52–1.71 (2H, m), 1.81–2.06 (7H, m), 2.47–2.60 (4H, m), 4.09–4.16 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=9.8, 0.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

ESI-MS (m/e) : 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 66)

6-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

10 実施例 66 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(2R)-1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.38–1.48 (1H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 1.89–2.34 (6H, m), 2.98–3.02 (1H, m), 3.17–3.12 (1H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 67)

25 6-(4-{3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例 67 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(2S)-1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.38–1.48 (1H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 1.89–2.34 (6H, m), 2.98–3.03 (1H, m), 3.14–3.19 (1H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例68)

10 N, N-ジメチル-6-(4-{3[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン-3-カルボキサミド

15 実施例68の化合物は、3-ヒドラジノ-6-(4-メトキシフェニル)ピリダジンの代わりに1-ヒドラジノ-4-(4-メトキシフェニル)フタラジンを
用い実施例59と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.44–1.54 (1H, m), 1.70–2.47 (8H, m), 3.02–3.11 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.09–4.19 (1H, dm), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.77–7.81 (1H, m), 7.94–8.02 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/e) : 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例69)

25 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 4-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-1-(4-メトキシフェニル)-3H-ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-オンの合成

バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー (Bioorganic and Medicinal Chemistry)

nic & Medicinal Chemistry)、第10巻、第24
61-2470頁(2002年)に記載の方法により得られた4-(4-メトキシ
シフェニル)ニコチン酸12.86g(50.0mmol)のエタノール溶液(
200ml)にヒドラジン7.51ml(150.0mmol)を加えた後、反
5 応液を60度で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエ
チルエーテルで洗浄し、1-(4-メトキシシフェニル)-3H-ピリド[3, 4
-d]ピリダジン-4-オン9.32g(収率:74%)を白色固体として得た。
4-クロロ-1-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン
の合成

10 1-(4-メトキシシフェニル)-3H-ピリド[3, 4-d]ピリダジン-
4-オン2.53g(10.0mmol)に氷冷下、オキシ塩化リン2.5ml
を加え、反応液を還流下6時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽
出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、
減圧下に濃縮し、4-クロロ-1-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3,
15 4-d]ピリダジン2.50g(収率:92%)を褐色固体として得た。
6-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3, 4-d][1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3-b]ピリダジンの合成

4-クロロ-1-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジ
ン543mg(2.0mmol)のキシレン溶液(10ml)にホルモヒドラジ
20 ド240mg(4.0mmol)、トリエチルアミン塩酸塩551mg(4.0
mmol)を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、クロロ
ホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウム
にて乾燥後、減圧下に濃縮し6-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3, 4-
d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンの粗精製物417m
25 gを得た。

4-(ピリド[3, 4-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダ
ジン-6-イル)-フェノールの合成

6-(4-メトキシシフェニル)-ピリド[3, 4-d][1, 2, 4]トリ
アゾロ[4, 3-b]ピリダジン417mgのクロロホルム溶液(10ml)に

三臭化ホウ素 1 M ジクロロメタン溶液 4.0 ml (4.0 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、
 5 4-(ピリド[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール 421 mg を得た。

表題化合物の合成

4-(ピリド[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール 101 mg (0.38 mmol) に 1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩 115 mg (0.58 mmol) 及び炭酸カリウム 158 mg (1.14 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。
 10

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) により精製し、表題化合物 90 mg (収率：59%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (2H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 1.59-1.64 (4H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.36-2.54 (6H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 7.13 (2H; d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, t, $J = 3.1 \text{ Hz}$), 9.02 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 9.12 (1H, s), 10.11 (1H, s)
 15

20 ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 70

6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン

実施例 70 の化合物は、1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(3-クロロプロピル) ピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 69 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。
 25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.57 (4H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

z), 4.16 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J=5.5, 0.8 Hz), 9.02 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.12 (1H, s), 10.12 (1H, d, J=0.8 Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 375 [M+H]⁺

(実施例 71)

6-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3,4-d] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

10 実施例 71 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(3S)-1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピペリジン塩酸塩を用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.53-1.78 (5H, m), 1.80-1.94 (2H, mz), 2.02-2.09 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.83-2.94 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.14 (2H, t, J=5.7 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J=5.5, 0.8 Hz), 10.11 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=5.5 Hz)

20

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

(実施例 72)

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3,4-d] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

25

製造例 72 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3,4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 69 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41–1.51 (2H, m), 1.56–1.64 (4H, m), 1.85 (2H, br), 2.02–2.09 (2H, m), 2.36–2.54 (3H, m), 2.88 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 10.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 73)

3-メチル-6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 73 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、実施例 70 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78–1.86 (5H, m), 2.05–2.12 (2H, m), 2.57 (4H, br), 2.68 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=5.5, 0.8\text{ Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 10.08 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 74)

3-メチル-6-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 74 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、実施例 71 と同様の方法、これに準じた方法

又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.56–1.90 (7H, m), 2.03–2.09 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 2.83–2.94 (2H, m), 4.08–4.16 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 10.08 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 75)

10 6-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3,4-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

15 実施例 75 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(2R)-1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 69 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.40–2.36 (10H, m), 3.21 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 9.12 (1H, s), 10.11 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 76)

25 3-メチル-6-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3,4-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例 76 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(2R)-1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピペリジン塩酸塩を

用いて、実施例 7 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 10 (3H, dd, $J=13.9, 6.1\text{ Hz}$), 1. 40–2. 34 (10H, m), 2. 86 (3H, s), 3. 21
5 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 4. 15 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 14 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 63 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$),
7. 78 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8. 98 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 10. 07 (1H, s).

ESI-MS (m/e) : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 7 7)

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
[3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

製造例 7 7 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにアセトンを用いて、製造
例 2 及び製造例 6 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
15 合わせることににより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 09 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1. 9
1 (2H, m), 2. 09 (2H, m), 2. 46 (2H, m), 2. 76–2.
84 (3H, m), 4. 46 (1H, m), 7. 13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 83 (1H, d, $J=5.$
20 5 Hz), 9. 03 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 9. 12 (1H, s), 1
0. 11 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 7 8)

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド
25 [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

製造例 7 8 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、
製造例 2 及び製造例 6 9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60–2. 30 (11H, m), 2. 60–

2. 80 (4H, m), 4. 48 (1H, m), 7. 14 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 63 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 83 (1H, d, J=5. 5 Hz), 9. 02 (1H, d, J=5. 5 Hz), 9. 12 (1H, s), 10. 12 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 401 [M+H]⁺

(実施例 79)

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリ
ド[3, 4-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

10 製造例 79 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシ
フェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジンをを用いて、製造例 2 及び製造例 6
9 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り、白色固体として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 44-1. 72 (7H, m), 1. 80-2. 20 (5H, m), 2. 39 (2H, m), 2. 45-2. 58 (1H, m),
15 2. 85 (2H, m), 4. 48 (1H, s), 7. 13 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 62 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 83 (1H, d, J=5. 5 Hz), 9. 03 (1H, d, J=5. 5 Hz), 9. 12 (1H, s), 10. 12 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 415 [M+H]⁺

20 (実施例 80)

6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[3, 4-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジ
ン

25 実施例 80 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシ
フェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わ
りに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 77 と同様の方法、これ
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として
得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 10 (6H, d, J=6. 3 Hz), 1. 9

1 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.82 (3H, m), 2.86 (3H, s), 4.46 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.98 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.08 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

(実施例 81)

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 81 の化合物は、製造例 69 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.30 (11H, m), 2.59-2.79 (4H, m), 2.86 (3H, s), 4.48 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.98 (1H, d, J=5.5 Hz), 10.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 415 [M+H]⁺

(実施例 82)

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 82 の化合物は、製造例 79 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 79 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体とし

て得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44–1.72 (7H, m), 1.80–2.20 (5H, m), 2.39 (2H, m), 2.45–2.58 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.86 (3H, s), 4.47 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 10.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 83)

10 3-メチル-6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

15 実施例 83 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 30 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, s), 2.07 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.56 (4H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.00 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.11 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 84)

25 3-メチル-6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 84 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 31 と同

様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 2.09 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.58 (4H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例85)

3-メチル-6-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

15 実施例85の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わりに、(3S)-1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例30と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.55-1.89 (7H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.81 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.00 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 9.11 (1H, q, $J=2.0\text{ Hz}$)

25 ESI-MS (m/e) : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例86)

3-メチル-6-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[2,3-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例 86 の化合物は、1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、(3S)-1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.59-1.88 (7H, m), 2.05 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.87 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 87)

15 3-メチル-6-(4-{3-[(2R)-3-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}-フェニル)-ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

20 実施例 87 の化合物は、1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、(2R)-1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピロリジン塩酸塩を用いて、実施例 30 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.39-2.53 (9H, m), 2.89 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J=20.0, 7.8\text{ Hz}$), 3.21 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.11-4.16 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.00 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 9.11 (1H, q, $J=2.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 88)

3-メチル-6-(4-{3-[(2R)-3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ}-フェニル)-ピリド[2,3-d][1,2,4]トリアゾロ
[4,3-b]ピリダジン

実施例88の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩の代わ
5 りに、(2R)-1-(3-クロロプロピル)-2-メチルピロリジン塩酸塩を
用いて、実施例30と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
合わせるにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.4
2-2.43 (9H, m), 2.87 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J
10 = 19.8, 8.0 Hz), 3.21 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.16
(2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
61 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$),
8.28 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$)

15 ESI-MS (m/e): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例89)

6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジ
ン

20 実施例89の化合物は、実施例22で得られた4-クロロ-1-(4-メトキ
シフェニル)-ピリド[3,4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わ
りに、アセトヒドラジドを用いて、製造例2及び製造例77と同様の方法、これ
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として
得られた。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.9
3 (2H, br), 2.12 (2H, br), 2.49 (2H, br), 2.7
6-2.90 (3H, m), 2.88 (3H, s), 4.47 (1H, br),
7.09 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.82 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$),
8.02 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.00 (1H, t, $J=3.$

9 Hz), 9.11 (1H, d, J=2.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

(実施例 90)

5 6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジ
ン

実施例 90 の化合物は、実施例 22 で得られた 8-クロロ-5-(4-メトキシ
フェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わ
りに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 77 と同様の方法、これ
10 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として
得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.8
4-1.95 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.43-2.
51 (2H, m), 2.77-2.89 (3H, m), 2.87 (3H, s),
15 4.45 (1H, br), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60
(2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1H, q, J=4.3 Hz), 8.
29 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 9.20 (1H, d, J=3.
1 Hz)

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]⁺

20 (実施例 91)

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジ
ン

実施例 91 の化合物は、実施例 22 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシ
25 フェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わり
に、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 78 と同様の方法、これに
準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得
られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.59-2.27 (12H, m), 2.65

(2H, br), 2.73–2.82 (1H, m), 2.88 (3H, s), 4.47 (1H, br), 7.08 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 9.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.11 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 415 $[M+H]^+$

(実施例92)

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチルピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

10 実施例92の化合物は、実施例22で得られた8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例2及び製造例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.65–2.31 (12H, m), 2.67 (2H, br), 2.75–2.82 (1H, m), 2.87 (3H, s), 4.49 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (1H, q, $J=4.2$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J=8.2, 1.6$ Hz), 9.20 (1H, d, $J=3.1$ Hz)

20 ESI-MS (m/e): 415 $[M+H]^+$

(実施例93)

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチルピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

25 実施例93の化合物は、実施例22で得られた4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例2及び製造例79と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–2.16 (12H, m), 2.88 (2H, br), 2.50–2.61 (1H, m), 2.84 (2H, br), 2.88 (3H, s), 4.46 (1H, br), 7.09 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=7.8, 4.7\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.00 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.11 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 94)

10 6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチルピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

15 実施例 94 の化合物は、実施例 22 で得られた 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、製造例 2 及び製造例 79 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–2.14 (12H, m), 2.40 (2H, br), 2.50–2.60 (1H, m), 2.78–2.88 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.47 (1H, br), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 95)

25 6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 95 の化合物は、実施例 22 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジンを用いて、製造例 2 及び製造例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ

り、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.85–1.95 (2H, m), 2.05–2.15 (2H, m), 2.40–2.50 (2H, m), 2.75–2.85 (3H, m), 4.45 (1H, br), 7.09 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.04 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s), 9.15 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 96)

6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

15 実施例 96 の化合物は、実施例 22 で得られた 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンをを用いて、製造例 2 及び製造例 79 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.85–1.98 (2H, m), 2.05–2.15 (2H, m), 2.42–2.53 (2H, m), 2.78–2.90 (3H, m), 4.45 (1H, br), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.4, 1.4\text{ Hz}$), 9.14 (1H, s), 9.23 (1H, t, $J=2.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (実施例 97)

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 97 の化合物は、実施例 22 で得られた 4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリダジンをを用いて、製造例 2 及び製造例 7

8と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.95 (6H, m), 2.00–2.12 (4H, m), 2.16–2.27 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 4.48 (1H, br), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.04 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s), 9.15 (1H, dd, $J=4.7, 1.6\text{ Hz}$)

10 ESI-MS (m/e) : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例98)

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

15 実施例98の化合物は、実施例22で得られた8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及を用いて、製造例2及び製造例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–2.00 (6H, m), 2.00–2.13 (4H, m), 2.16–2.30 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 4.45 (1H, br), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J=8.4, 1.4\text{ Hz}$), 9.13 (1H, s), 9.23 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (実施例99)

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例99の化合物は、実施例22で得られた4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 4-d]ピリダジンをを用いて、製造例2及び製造例8

2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.80 (3H, m), 1.83–1.98 (3H, m), 2.00–2.22 (2H, m), 2.30–2.60 (4
5 H, m); 2.80–2.90 (3H, m), 3.00–3.04 (2H, m),
4.45 (1H, br), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85
(1H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.
04 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s), 9.14 (1H,
t, $J=2.2\text{ Hz}$)

10 ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例100)

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリ
ド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

15 実施例100の化合物は、実施例22で得られた8-クロロ-5-(4-メトキシ
シフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンをを用いて、製造例2及び製造例
87と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.78 (4H, m), 1.82–1.97 (4H, m), 1.97–2.22 (3H, m), 2.40 (1H, br),
2.62–2.50 (2H, m), 2.84 (2H, br), 3.02 (1H,
s), 4.47 (1H, br), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.
60 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, q, $J=4.3\text{ Hz}$),
8.33 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.14 (1H, s), 9.24 (1
H, d, $J=3.1\text{ Hz}$)

25 ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例101)

6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)ピリジン-3-イル]-
[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

2-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸の合成

5-ブromo-2-メトキシピリジン 20.68 g (110 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に -78℃ で 2.59 M ブチルリチウム 42.4 ml (110 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、反応液を減圧濃縮し、2-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸の粗製生物 28.0 g を黄色油状物として得た。

4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-フタラジン-1-オン]の合成

2-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]安息香酸 28.0 g のエタノール溶液 (200 ml) にヒドラジン 24 ml (121 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-フタラジン-1-オン] 21.50 g (収率: 77%) を白色固体として得た。

1-クロロ-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-フタラジン]の合成

4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-フタラジン-1-オン] 507 mg (2 mmol) のピリジン溶液 (5 ml) にオキシ塩化リン 932 μ l (10 mmol) を加え、反応液を 120℃ で 30 分攪拌した。減圧下濃縮した後反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、1-クロロ-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-フタラジン] 300 mg (収率: 55%) を褐色固体として得た。

6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン]の合成

1-クロロ-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-フタラジン] 300 mg のエタノール溶液 (10 ml) にヒドラジン 100 μ l (2 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体にギ酸 (10 ml) を加え 120℃ で 30 分攪拌した。減圧下濃縮した後反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層

を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、
6- (6-メトキシピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン 141 mg (収率: 51%) を褐色固体として得た。

5- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イルピリジン-

5 2-オール臭化水素酸塩の合成

6- (6-メトキシピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン 141 mg に 47% 臭化水素酸を加え 4 時間還流した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣にエーテルを加えた。生じた固体を濾取し、5- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イルピリジン-2-

10 オール臭化水素酸塩 250 mg を褐色固体として得た。

表題化合物の合成

5- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イルピリジン-2-オール 56 mg (0.16 mmol) に 1- (3-クロロフェニル) -
15 ピペリジン塩酸塩 38 mg (0.19 mmol) 及び炭酸カリウム 66 mg (0.48 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、表題化合物 20 mg (収率: 32%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.55 (6H, m), 1.85 (1
20 H, br), 2.00-2.07 (2H, m), 2.35-2.50 (5H, m), 4.15 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.74 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.02-7.96 (3H, m), 8.78 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.01 (1H, s)

25 ESI-MS (m/e): 389 [M+H]⁺

実施例 102

6- {6- [(3S) -3-ピペリジン-1-イルプロポキシ] ピリジン-3-イル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 102 の化合物は、1- (3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩の代

わりに、(3S)-1-(3-クロロプロピル)-3-メチルピペリジン塩酸塩を用いて、実施例102と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 0.8
 5 0-0.90 (1H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.
 90 (1H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.70-2.83 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=9.2, 2.5\text{ Hz}$), 7.84 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.9
 10 5-8.05 (3H, m), 8.78 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.02
 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例1

1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-クロロピペリジン

15 参考例1の化合物は、4-クロロピペリジン塩酸塩を用いて、前述の文献記載の方法（例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組
 20 み合わせることで製造することができる。

実施例1、10、19、24、30及び69を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例1：ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

ヒトヒスタミン3受容体をコードするcDNA配列[国際特許出願WO00
 25 /39164号明細書参照]を、発現ベクターpCR2.1、pEF1x (インビトロジェン社製)及びpCI-neo (プロメガ社製)にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national

academy of sciences of the united states of America)、84巻、7413頁(1987年)参照]を用いて宿主細胞、HEK293及びCHO-K1(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、ヒスタミン₃受容体発現細胞を得た。

ヒスタミン₃受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物、20nMのR-methylhistamine(ヒスタミンアナログ、シグマ社製)、10⁻⁶M GDP(グアニンヌクレオチド三リン酸、シグマ社製)、200pM [³⁵S] GTP γ S(グアニンヌクレオチド三リン酸アナログ、アマシャム社製)、SPA樹脂(Wheat germ agglutinin SPA beads、アマシャム社製)とともに、アッセイ緩衝液(50mM トリス緩衝液、100mM NaCl, 5mM MgCl₂, pH7.4)中で96ウェルオペティプレート(パッカー社)において、25℃、3時間インキュベーションし、3,000rpmで遠心後、トップカウント(パッカー社)にて活性を求めた。非特異的結合は10 μ M GTP γ S(シグマ社製)存在下で測定し、特異的 [³⁵S] GTP γ S結合に対する被験化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)、135巻、383頁(2002年)参照]。その結果を以下に示す。

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
実施例1	6.8
実施例10	1.8
実施例19	1.4
実施例24	10
実施例30	0.1
実施例69	0.23

上記のとおり、実施例1、10、19、24、30及び69の化合物は、ヒスタミン₃受容体に対するN-アルファ-methylhistamine(ヒスタミンアナログ)の結合を強力に阻害した。

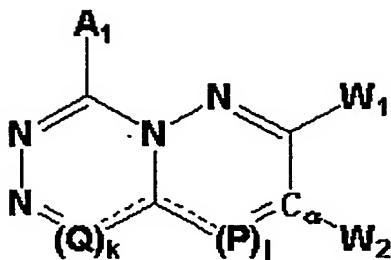
産業上の利用可能性

本発明により、ヒスタミンH₃受容体拮抗作用（ヒスタミンがヒスタミンH₃受容体に結合することを阻害する作用）又は逆作動作用（ヒスタミンH₃受容体が有する恒常的活性を抑制する作用）を有する新規物質、すなわち生体内でヒスタミンH₃受容体アゴニスト又はアンタゴニストとして作用する新規物質が提供
5 される。

本発明が提供する、式（I）で表される含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体、又はその薬学的に許容される塩は、強力なヒスタミンH₃受容体拮抗作用又は逆作動作用を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、
10 高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、又は、睡眠障害、睡眠障害を伴う各種疾患（例えば、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安、統合失調症）、過食症、情動障害、
15 てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症、震顫等の中枢及び末梢神経系疾患の予防又は治療に有用である。

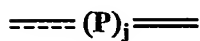
請求の範囲

1. 式 (I)



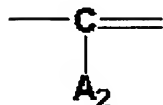
(I)

- [式中、 A_1 は、水素原子、置換基群 α より選択される基を1若しくは2有して
 5 いてもよい置換基群 β より選択される基、又は置換基群 γ より選択される基を1
 若しくは2有していてもよいフェニル基若しくはヘテロアリール基を示し、 j 及
 び k は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 j が0である場合には、式 (I)
 中の式 (I I I - 1)



- 10 は、二重結合を示し、 j が1である場合には、前記式 (I I I - 1)

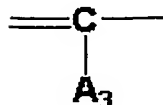
は、



で表される基 (A_2 は前記 A_1 と同じ基を意味する)を示し、 k が0である場合
 には、式 (I) 中の式 (I I I - 2)

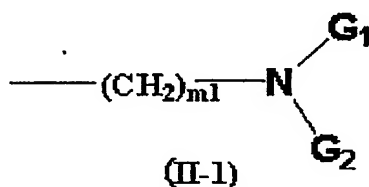
- 15 $\text{---}(\text{Q})_k\text{---}$

は、二重結合を示し、 k が1である場合には、前記式 (I I I - 2) は、

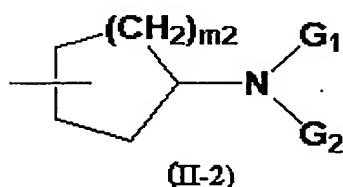


- で表される基 (A_3 は前記 A_1 と同じ基を意味する)を示し、 W_1 及び W_2 は、 W_1
 及び W_2 の一方が A_4 であり、かつ、他方が $E-O-W$ であるか、或いは、 j が
 20 1である場合には、 W_1 が $E-O-W$ であり、かつ、 $A_2-C=C-W_2$ が一緒にな
 ってベンゼン環又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択され
 るヘテロ原子を同一又は異なって1乃至3有するヘテロアリール環を形成しても

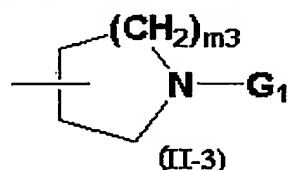
よく（該ベンゼン環及びヘテロアリール環は、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アルカノイルアミノ基で置換されていてもよい）、Eは、置換基群δからなる群より選択される基を1乃至3有していてもよいフェニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1若しくは2以上、好ましくは1乃至3有する5員又は6員の式単環芳香族複素環基を示すか、
 5 或いは、該単環式芳香族複素環基とアリール基とが一緒になって形成する縮合環式芳香族複素環基を示し、Wは、式（I I - 1）



10 式（I I - 2）



又は式（I I - 3）



（式中、G₁及びG₂は、同一又は異なって、低級アルキル基（該低級アルキル基はさらにハロゲン原子で置換されていてもよい）又はシクロアルキル基を示すか、
 15 或いは、G₁、G₂及び該G₁、G₂に互いに隣接する窒素原子とが一緒になって形成する5乃至8員の脂肪族ヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子を環内に1又は2有していてもよい）又はビスシクロ環を示す）で表される基を示し、m₁は2乃至4の整数
 20 を示し、m₂及びm₃は1乃至3の整数を示し、式（I I - 1）中の（CH₂）
 m₁は更に炭素数1乃至3の低級アルキル基で置換されていてもよい] で表され

る化合物又はその薬学的に許容される塩。

置換基群 α : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子

- 5 で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級シクロアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、
- 10

置換基群 β : アミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、カルバモイル基、モノー又はジ低級アルキルカルバモイル基

- 15
- 20 置換基群 γ : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル
- 25

アミノ、アリールスルホニルアミノ基、アルキルアミノスルホニル基又はアリー
ルアミノスルホニル基

置換基群 δ : ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、
ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケ
5 ニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルアミ
ノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級ア
ルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基

2. A_1 が水素原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で
置換されていてもよい）、低級アルコキシ基、フェニル基、ピリジル基、カルバ
10 モイル基、モノー若しくはジ低級アルキルカルバモイル基であり、 A_2 、 A_3
及び A_4 がそれぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である請求項 1 記載
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. W_1 及び W_2 の一方が A_4 であり、かつ、他方が、E-O-Wであるか、或
いは、j が 1 である場合には、 W_1 が E-O-W であり、かつ、 $A_2-C=C-$
15 W_2 が一緒になって形成するベンゼン環又は窒素原子を環内に 1 若しくは 2 有す
るヘテロアリアル環である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容
される塩。

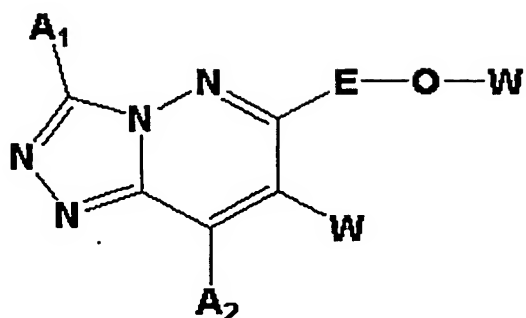
4. E がフェニル基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラ
ジニル基である請求項 2 又は 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 5. E がフェニル基又はピリジル基である請求項 2 又は 3 に記載の化合物又は
その薬学的に許容される塩。

6. E がフェニル基である請求項 2 又は 3 に記載の化合物又はその薬学的に許
容される塩。

7. W が前記式 (I I-1) 又は (I I-3) である請求項 1 乃至 6 のいずれ
25 か一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

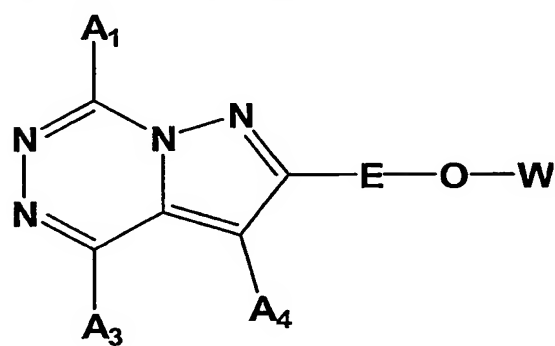
8. 式 (I) が下記式 (I-0)



(I-0)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

9. 式 (I) が下記式 (I-1)

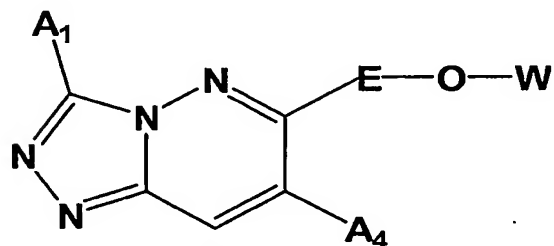


(I-1)

5

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

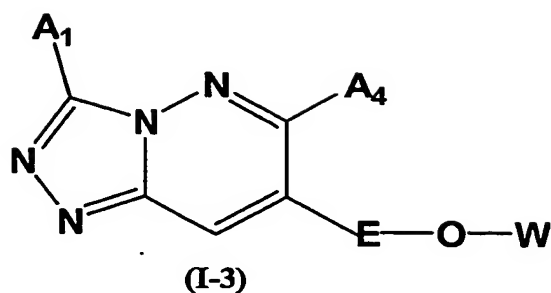
10. 式 (I) が下記式 (I-2)



(I-2)

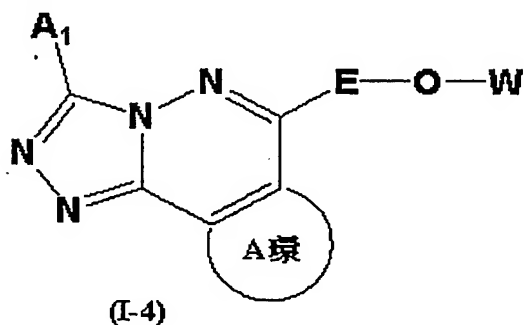
10 である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

11. 式 (I) が下記式 (I-3)



である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 2. 式 (I) が下記式 (I-4)



5

[式中、A環は、ベンゼン環又は窒素原子を環内に 1 若しくは 2 有するヘテロアリール環（該ベンゼン環及びヘテロアリール環は、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アルカノイルアミノ基で置換されていてもよい）を示す] である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

1 3. A環が、ベンゼン環又はピリジン環である請求項 1 2 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 4. 前記式 (I) が、

2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

15

2- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・トリフルオロ酢酸塩、

3-メチル-2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

20

- 3-エチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-
3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
7-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
- 5 7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
- 10 3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-7-(ピリジン-3-イル)-3aH-ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン、
- 15 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
- 20 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
- 25 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリ

- ジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 7-メチル-3-フェニル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-メチル-7 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 5 3, 6-ジメチル-7 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 6-メチル-3-フェニル- [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 10 6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 4 - (ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -フェノール、
 4 - (ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -フェノール、
 15 3-フェニル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
 3-フェニル-6 - [6 - (3-ピペリジン-1-イルプロピル) -ピリジン-3-イルメトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 20 3-フェニル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - 3 - (ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 25 6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - 3 - (ピリジン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
 3-フェニル-6 - [4 - (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
5 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
10 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
15 3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
20 6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
25 7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-

- 6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3, 6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
5 ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
ル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
10 6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニ
ル] - 3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2,
4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
3-メチル- 7- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] -
15 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
20 6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
7-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
25 6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - 3,
6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -
3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、

- 6- {4- [3- (2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6- {4- [3- (2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル}
- 5 N-メチル-6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) -6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 10 6- [4- (3-メチルピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6- (4- {3 [(3S) - 3-フルオロピロリジン-1-イル] プロポキシ} -フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 15 6- {4- [3- (3-メチルピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6- {4- [3- (4-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6- {4- [3- (3-フルオロピペリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 20 6- (4- {3- [(2R) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6- (4- {3- [(2S) - (2-メチルピロリジン-1-イル) プロポキシ] -フェニル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 25 N, N-ジメチル-6- (4- {3 [(2R) - 2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ} -フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-3-カルボキサミド、
- 6- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

- 6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-(4-{3-[(3 S) -3-メチルピペリジン-1-イル] プロポキシ}-フェニル)-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 5 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-メチル-6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 10 3-メチル-6-(4-{3-[(3 S) -3-メチルピペリジン-1-イル] プロポキシ}-フェニル)-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-メチル-6-(4-{3-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ}-フェニル)-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 15 6-(4-{3-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ}-フェニル)-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 3-メチル-6-(4-{3-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] プロポキシ}-フェニル)-ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 20 6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 25 6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] ピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、
- 6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

6- [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

5 6- [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -
3-メチルピリド [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリ
ダジン、

3-メチル-6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
ル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

10 3-メチル-6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) -フェニ
ル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダ
ジン、

3-メチル-6- (4- {3- [(3S) -3-メチルピペリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
15 [4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6- (4- {3- [(3S) -3-メチルピペリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6- (4- {3- [(2R) -3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
20 [4, 3-b] ピリダジン、

3-メチル-6- (4- {3- [(2R) -3-メチルピロリジン-1-イル]
プロポキシ} -フェニル] -ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン、

25 6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ
ン、

6- [4- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-
メチルピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ

ン、

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジ
ン、

5 6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-
メチルピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジ
ン、

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
3-メチルピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリ
10 ダジン、

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-
3-メチルピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリ
ダジン、

6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
15 [3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

6-[4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

20 6-[4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリド
[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリ
ド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

6-[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ピリ
25 ド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、

6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)ピリジン-3-イル]-
[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン又は

6-{6-[(3S) -3-ピペリジン-1-イルプロポキシ]ピリジン-3-
イル}-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン、

である請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15. 請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体 H₃ アンタゴニスト。

5 16. 請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載のヒスタミン受容体 H₃ インバースアゴニスト。

17. 請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤。

10 18. 前記代謝系疾患が、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝からなる群より選ばれる少なくとも一つである請求項 17 に記載の予防又は治療剤。

19. 前記循環器系疾患が、狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常からなる群より選ばれる少なくとも一つである請求項 17 に記載の予防又は治療剤。

15 20. 前記神経系疾患が、睡眠障害、睡眠障害を伴う疾患、過食症、情動障害、てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症及び震顫からなる群より選ばれる少なくとも一つである請求項 17 に記載の予防又は治療剤。

20 21. 前記神経系疾患が、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安及び統合失調症からなる群より選ばれる少なくとも一つである請求項 17 に記載の予防又は治療剤。

25 22. 請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、併用薬物と、を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/5025, 31/53, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06,
3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/00, 25/02,
25/08, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/32, 27/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/5025, 31/53, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06,
3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/00, 25/02,
25/08, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/32, 27/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Razvi, Mehboob et al., Synthesis and biological activity of 3,6-diaryl-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, Vol.28B, No.11, pages 987 to 989, 1989	1-22
A	Lieberman, Daniel F. et al., A new and improved synthesis of 6-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines, Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol.25, No.3, pages 827 to 830, 1988	1-22
A	EP 156734 A2 (SANOFI, Fr), 02 October, 1985 (02.10.85), & JP 60-224691 A & US 4810705 A	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 April, 2005 (28.04.05)

Date of mailing of the international search report
07 June, 2005 (07.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002948

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4-211085 A (Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.), 03 August, 1992 (03.08.92), & EP 441339 A1 & US 5011835 A	1-22
A	WO 01/034152 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 17 May, 2001 (17.05.01), & EP 1243271 A1	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002948

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 39/02, 43/00, C07D487/14

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 39/02, 43/00, C07D487/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, 31/53, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/00, 25/02, 25/08, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/32, 27/00, 39/02, 43/00, C07D487/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, 31/53, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/00, 25/02, 25/08, 25/14, 25/16, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/32, 27/00, 39/02, 43/00, C07D487/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2005年
日本国実用新案登録公報 1996-2005年
日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Razvi, Mehboob et al., Synthesis and biological activity of 3,6-diaryl-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, Vol.28B, No. 11, pp.987-989, 1989	1-22
A	Lieberman, Daniel F. et al., A new and improved synthesis of 6-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines, Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol.25, No.3, pp.827-830, 1988	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.04.2005

国際調査報告の発送日

07.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4P.

8213

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 156734 A2 (SANOFI; Fr) 1985. 10. 02 & JP 60-224691 A & US 4810705 A	1-22
A	JP 4-211085 A (メレル ダウ ファーマスーティカルズ インコーポレイテッド) 1992. 08. 03 & EP 441339 A1 & US 5011835 A	1-22
A	WO 01/034152 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 05. 17 & EP 1243271 A1	1-22